

Septembre 2007

La thérapie antirétrovirale

pour les adultes infectés
par le VIH

Guide pour
les professionnels
de la santé du Québec

Québec 

● Septembre 2007



La thérapie **antirétrovirale**

**pour les adultes infectés
par le VIH**

● **Guide pour
les professionnels
de la santé du Québec**

**Santé
et Services sociaux**

Québec 

Édition produite par :

La Direction des communications du ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec

Ce document s'adresse spécifiquement aux intervenants du réseau québécois de la santé et des services sociaux et n'est accessible qu'en version électronique à l'adresse :

<http://intranetreseau.rtss.qc.ca> ou www.msss.gouv.qc.ca section **Documentation, rubrique **Publications****

Le genre masculin utilisé dans ce document désigne aussi bien les femmes que les hommes.

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2008

Bibliothèque et Archives Canada, 2008

ISBN : 978-2-550-51376-6 (version PDF)

Tous droits réservés pour tous pays. La reproduction, par quelque procédé que ce soit, la traduction ou la diffusion de ce document, même partielles, sont interdites sans l'autorisation préalable des Publications du Québec. Cependant, la reproduction partielle ou complète de ce document à des fins personnelles et non commerciales est permise, uniquement sur le territoire québécois et à condition d'en mentionner la source.

© Gouvernement du Québec, 2008

Pour l'élaboration du présent document, le Comité consultatif sur la prise en charge clinique des personnes vivant avec le VIH a formé un groupe de discussion et de rédaction composé des personnes ci-dessous.

COMITÉ DE RÉDACTION

D^r Jean-Guy Baril

Médecin

Président du Comité consultatif sur la prise en charge clinique des personnes vivant avec le VIH
Clinique médicale du Quartier Latin, Montréal
Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida (UHRESS), Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Saint-Luc
Service de lutte contre les infections transmissibles sexuellement et par le sang (SLITSS), ministère de la Santé et des Services sociaux

D^{re} Danielle Rouleau

Microbiologiste infectiologue

Présidente du comité de rédaction, Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida (UHRESS), Centre hospitalier de l'Université de Montréal

D^r Pierre Côté

Médecin

Clinique médicale du Quartier Latin, Montréal
Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida (UHRESS), Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Saint-Luc
Programme national de mentorat sur le VIH-sida

M^{me} Marie Courchesne

Pharmacienne

Institut thoracique de Montréal, Centre universitaire de santé McGill, Hôpital Royal Victoria, Montréal

D^r Claude Fortin

Microbiologiste infectiologue

Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida (UHRESS), Centre hospitalier de l'Université de Montréal

M^{me} Danielle Gourde

Pharmacienne

Pharmacie Martin Duquette

D^r Harold Dion

Médecin

Président du Conseil d'administration du Collège québécois des médecins de famille, Clinique médicale L'Actuel, Montréal

M^{me} Nancy Sheehan

Pharmacienne

Institut thoracique de Montréal, Centre universitaire de santé McGill, Hôpital Royal Victoria, Montréal

M^{me} Rachel Therrien

Pharmacienne

Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida (UHRESS), Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Hôtel-Dieu de Montréal

M^{me} Marie-Nicole Hébert

Agente de recherche et de planification

Service de lutte contre les infections transmissibles sexuellement et par le sang (SLITSS), ministère de la Santé et des Services sociaux

D^r Richard Lalonde

Interniste infectiologue

Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida (UHRESS), Centre universitaire de santé McGill, Hôpital Royal Victoria, Montréal

D^r Normand Lapointe

Pédiatre et immunologue

Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida (UHRESS), Hôpital Sainte-Justine, Centre maternel et infantile sur le sida, Montréal

M. Benoît Lemire

Pharmacien

Pharmacie Danielle Desroches

M^{me} Suzanne Marcotte

Pharmacienne

Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida (UHRESS), Centre hospitalier de l'Université de Montréal

D^r Jean-Pierre Routy

Hématologue

Institut thoracique de Montréal, Centre universitaire de santé McGill, Hôpital Royal Victoria, Montréal

M. Stéphane Roux

Pharmacien

Conseil du médicament

D^r Benoît Trottier

Médecin

Clinique médicale L'Actuel, Montréal
Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida (UHRESS), Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Saint-Luc

M. Jérémie Tapiero

Recherchiste-secrétaire de rédaction

Comité consultatif sur la prise en charge clinique des personnes vivant avec le VIH

MEMBRES DU COMITÉ CONSULTATIF SUR LA PRISE EN CHARGE CLINIQUE DES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH

D^r Jean-Guy Baril

Médecin

Président du Comité consultatif sur la prise en charge clinique des personnes vivant avec le VIH
Clinique médicale du Quartier Latin, Montréal
Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida (UHRESS), Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Saint-Luc
Service de lutte contre les infections transmissibles sexuellement et par le sang (SLITSS), ministère de la Santé et des Services sociaux

D^r Pierre Côté

Médecin

Clinique médicale du Quartier Latin, Montréal
Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida (UHRESS), Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Saint-Luc
Programme national de mentorat sur le VIH-sida

D^r Harold Dion

Médecin

Président du conseil d'administration du Collège québécois des médecins de famille
Clinique médicale L'Actuel, Montréal

D^r Patrice Junod

Médecin

Clinique médicale du Quartier Latin, Montréal

D^r Richard Lalonde

Interniste infectiologue

Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida (UHRESS), Centre universitaire de santé McGill, Hôpital Royal Victoria, Montréal

D^r Normand Lapointe

Pédiatre et immunologue

Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida (UHRESS), Hôpital Sainte-Justine, Centre maternel et infantile sur le sida, Montréal

D^{re} Cécile Tremblay

Microbiologiste infectiologue

Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida (UHRESS), Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Hôtel-Dieu de Montréal
Association des médecins microbiologistes infectiologues du Québec

D^r Benoît Trottier

Médecin

Clinique médicale L'Actuel, Montréal
Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida (UHRESS), Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Saint-Luc

M. Bruno Lemay

Agent d'information principale, santé et traitements, Comité des personnes atteintes du VIH du Québec (CPAVIH), Montréal

D^r Alain Piché

Microbiologiste infectiologue

Clinique VIH-sida, Centre hospitalier de l'Université de Sherbrooke

M^{me} Lyse Pinault

Directrice générale

Coalition des organismes communautaires québécois de lutte contre le sida (COCQ-sida), Montréal

D^{re} Danielle Rouleau

Microbiologiste infectiologue

Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida (UHRESS), Centre hospitalier de l'Université de Montréal

M. Jérémie Tapiero

Rechercheuse-secrétaire de rédaction

Comité consultatif sur la prise en charge clinique des personnes vivant avec le VIH

M^{me} Rachel Therrien

Pharmacienne

Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida (UHRESS), Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Hôtel-Dieu de Montréal

D^{re} Sylvie Trottier

Microbiologiste infectiologue

Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida (UHRESS), Centre hospitalier universitaire de Québec

M^{me} Irina Tsarevsky

Agente de recherche

Service de lutte contre les infections transmissibles sexuellement et par le sang (SLITSS), ministère de la Santé et des Services sociaux

D^r Chris Tsoukas

Interniste immunologue

Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida (UHRESS), Centre universitaire de santé McGill, Hôpital général de Montréal

Avant-propos

La thérapie antirétrovirale agit efficacement contre la progression de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Elle permet de diminuer la mortalité et d'améliorer la qualité de vie. Les études sur les effets et les bénéfices de la thérapie antirétrovirale se sont multipliées et une mise à jour de *La thérapie antirétrovirale pour les adultes infectés par le VIH – Guide pour les professionnels de la santé du Québec* s'est imposée. Une version résumée du présent guide a été publiée et mise en ligne par le ministère de la Santé et des Services sociaux (www.msss.gouv.qc.ca).

Depuis la dernière édition, la commercialisation de nouveaux médicaments permet le recours à de nouvelles combinaisons. L'utilisation d'outils comme les tests de résistance virale s'est implantée dans la pratique courante des cliniciens, et le dosage plasmatique des médicaments est maintenant possible. Parallèlement aux améliorations apportées, les effets indésirables des médicaments et les interactions rendent plus complexe l'optimisation du traitement.

Ce nouveau guide a été rédigé par un comité d'experts québécois qui a révisé les dernières informations scientifiques relatives au traitement. Il préconise notamment le recours aux ressources spécialisées et la collaboration à l'intérieur des réseaux de soins.

Inspirée par des lignes directrices américaines et européennes, cette mise à jour repose sur une réflexion commune et un processus consultatif. Elle a été élaborée à partir d'articles publiés dans des revues importantes et de résumés des principaux congrès internationaux. Les données les plus récentes utilisées pour cette mise à jour datent de l'automne 2006.

Un membre du Conseil du médicament du Québec a été invité à participer au processus afin que les recommandations énoncées soient prises en compte dans la gestion de l'accessibilité aux médicaments antirétroviraux au Québec.

Table des matières

Introduction	9
1 Les paramètres biologiques : la charge virale plasmatique et la numération lymphocytaire CD4	12
2 L'utilisation des tests de résistance aux antirétroviraux	14
3 La pharmacométrie clinique des antirétroviraux	15
3.1 Introduction	15
3.2 Indications des tests de dosage dans le programme provincial de pharmacométrie clinique des antirétroviraux	17
3.3 Prélèvements et collecte des données	17
3.4 Interprétation des concentrations plasmatiques	18
4 Les principes de la thérapie antirétrovirale	19
5 L'infection aiguë par le VIH	21
6 Les six classes d'antirétroviraux	24
7 Infection chronique : le traitement de première intention	25
7.1 Quand amorcer une thérapie antirétrovirale ?	25
7.2 Choix du traitement antirétroviral de première intention	26
7.3 Situations particulières	37
8 Le traitement des femmes enceintes	43
8.1 Les femmes enceintes n'ayant jamais reçu de thérapie antirétrovirale	44
8.2 Les femmes sous thérapie antirétrovirale lorsqu'elles deviennent enceintes	45
8.3 Les femmes enceintes non suivies et non traitées, ou dont le diagnostic de l'infection par le VIH a été tardif	45
8.4 Les femmes en travail n'ayant pas reçu de thérapie antirétrovirale	46
8.5 Les nouveau-nés dont la mère n'a pas reçu de thérapie antirétrovirale	46
8.6 Les accouchements par césarienne	47
9 L'échec thérapeutique	48
9.1 Les réponses thérapeutiques discordantes	49

10	La modification des thérapies.....	50
10.1	<i>Interruptions de traitements chez les patients ayant une charge virale indétectable.....</i>	<i>50</i>
10.2	<i>Les transferts de traitement.....</i>	<i>53</i>
10.3	<i>L'intensification de la thérapie.....</i>	<i>55</i>
10.4	<i>Le changement de traitement en cas d'échec thérapeutique, ou thérapie de relais.....</i>	<i>56</i>
11	L'adhésion au traitement.....	63
12	Les complications métaboliques des antirétroviraux.....	65
13	Les interactions médicamenteuses.....	66
13.1	<i>Mécanismes.....</i>	<i>66</i>
13.2	<i>Analyse des interactions.....</i>	<i>67</i>
13.3	<i>La potentialisation.....</i>	<i>67</i>
13.4	<i>Les produits naturels et les drogues illicites.....</i>	<i>67</i>
13.5	<i>Références.....</i>	<i>68</i>
	Bibliographie.....	135

Liste des tableaux

Tableau 1.	Classification de l'infection par le VIH	69
Tableau 2.	Risque de développer le sida en fonction des CD4 et de la charge virale à six mois	70
Tableau 3.	Indications relatives au test de mesure de la charge virale pour les adultes infectés par le VIH	71
Tableau 4.	Moment préconisé pour amorcer une thérapie antirétrovirale chez un patient asymptomatique en fonction de la numération lymphocytaire et de la charge virale.....	72
Tableau 5.	Recommandations pour le choix des agents dans le traitement antirétroviral de première intention de l'infection par le VIH	73
Tableau 6.	Avantages et désavantages des différentes combinaisons d'antirétroviraux	74
Tableau 7.	Résultats d'essais cliniques de thérapies antirétrovirales de première intention	75
Tableau 8.	Résumé des études portant sur les modifications de la thérapie.....	83
Tableau 9.	Interactions entre les différents antirétroviraux INTI et INNTI	93
Tableau 10.	Interactions entre les INTI et d'autres médicaments	100
Tableau 11.	Interactions entre les INNTI et d'autres médicaments	103
Tableau 12.	Interactions entre les IP et d'autres médicaments.....	109
Tableau 13.	Principales caractéristiques des INTI.....	122
Tableau 14.	Principales caractéristiques des INNTI.....	126
Tableau 15.	Principales caractéristiques des IP	128
Tableau 16.	Posologie des principales combinaisons d'IP avec d'autres IP, avec des INNTI ou en présence de ténofovir	132

Introduction

Le présent document a été rédigé par un groupe de travail du Comité consultatif sur la prise en charge clinique des personnes vivant avec le VIH, sous la responsabilité du Service de lutte contre les infections transmissibles sexuellement et par le sang (SLITSS) du ministère de la Santé et des Services sociaux. Il présente les principales recommandations pour l'utilisation des médicaments antirétroviraux dans le traitement des adultes infectés par le VIH, y compris les femmes enceintes.

Les recommandations fondées sur des études cliniques, qui évaluent des paramètres cliniques, sont plus fortes que celles basées sur des essais cliniques, qui mesurent des paramètres ou marqueurs biologiques comme la charge virale (CV) plasmatique ou la numération lymphocytaire CD4. Par ailleurs en l'absence de résultats d'études ou d'essais cliniques probants, les recommandations sont celles d'experts qui ont une bonne connaissance de la littérature scientifique récente.

Chaque recommandation est associée à un code de classification composé d'une lettre et d'un chiffre romain. La lettre correspond à la force de la recommandation, basée sur l'opinion des experts qui composent le comité consultatif, tandis que le chiffre renvoie au fondement de la recommandation.

Les codes de classification des recommandations et leur signification	
Force de la recommandation	
A	Le médicament ou le traitement devrait toujours être offert
B	Le médicament ou le traitement devrait habituellement être offert
C	L'application de la recommandation est optionnelle
D	Le médicament ou le traitement ne devrait généralement pas être offert
E	Le médicament ou le traitement ne devrait jamais être offert

Fondement de la recommandation	
I	Au moins une étude clinique avec des paramètres cliniques
II	Essais cliniques avec des paramètres biologiques
III	Opinion d'experts

Le document aborde les aspects suivants :

- l'utilisation de la charge virale plasmatique et de la numération lymphocytaire CD4 ;
- l'utilisation des tests de résistance du VIH aux antirétroviraux ;
- l'utilisation des dosages plasmatiques des médicaments ;
- les principes généraux du traitement antirétroviral ;
- l'infection aiguë par le VIH ;
- les classes d'antirétroviraux ;
- le moment et les conditions pour commencer ou changer la thérapie ;
- l'adhésion au traitement ;
- les interactions médicamenteuses et les effets indésirables.

Depuis 2002, des données ont été ajoutées ou modifiées. Elles sont rappelées dans le tableau ci-dessous.

Données ajoutées ou modifiées depuis 2002	
Nouveaux médicaments et classes de médicaments	Ténofovir Emtricitabine Atazanavir Fosamprenavir Tipranavir Darunavir Étravirine Enfuvirtide Les inhibiteurs des chémokines (anti-CCR5) Les inhibiteurs d'intégrase
Abandon d'anciens médicaments dans les recommandations	Saquinavir (formulation de capsules à gélatine molle) Zalcitabine Hydroxyurée
Nouvelles posologies et formulations	Lamivudine DIE (une fois par jour) Abacavir DIE Éfavirenz 600 mg Nelfinavir en comprimés de 625 mg Lopinavir en comprimés de 200/50 mg Lopinavir DIE Abacavir + lamivudine en coformulation Emtricitabine + ténofovir en coformulation
Nouvelles recommandations pour l'instauration du traitement antirétroviral	Voir la section 7.1

Nouvelles recommandations pour les thérapies chez les personnes expérimentées	
La reconnaissance de réactions indésirables importantes	Métaboliques Mitochondriales Hépatiques Rénales Allergies et hypersensibilité
Nouvelles combinaisons de médicaments à utiliser avec prudence	
Accessibilité à de nouvelles épreuves de laboratoire	Les épreuves de résistance Les dosages plasmatiques Le test HLA-B*5701

1 Les paramètres biologiques : la charge virale plasmatique et la numération lymphocytaire CD4

La décision de commencer ou modifier une thérapie antirétrovirale repose sur l'évaluation de la condition médicale du patient et sur le suivi de sa charge virale plasmatique du VIH et de sa numération lymphocytaire CD4. Ces marqueurs sont les paramètres biologiques pour évaluer le statut immuno-virologique et le risque de progression vers le sida (voir le tableau 2)¹.

La mesure quantitative de l'ARN du VIH (charge virale) informe de l'ampleur de la réplication virale qui cause la destruction des lymphocytes CD4. Elle évalue l'efficacité des thérapies antirétrovirales. Au Québec, la mesure quantitative de la charge virale plasmatique est effectuée au moyen de la méthode d'amplification du signal bDNA (Bayer). Le seuil de détection du test utilisé est de 50 copies/ml de plasma. Cette technique est comparable à d'autres utilisées dans des essais cliniques.

Les intervalles préconisés entre les tests doivent être adaptés selon l'évolution clinique ou biologique de chaque patient. La mesure de la charge virale plasmatique doit être effectuée au moment du diagnostic de l'infection par le VIH et tous les trois à six mois chez la personne non traitée (voir le tableau 3). Il en est de même pour la numération lymphocytaire CD4 (AIII). Lorsqu'est amorcée la thérapie antirétrovirale, la numération lymphocytaire CD4 et la mesure de la charge virale plasmatique doivent idéalement être effectuées à deux reprises pour confirmer les résultats obtenus (BIII). Si l'infection par le VIH en est à un stade avancé (voir le tableau 3), l'instauration de la thérapie antirétrovirale ne doit pas attendre le résultat du second test.

La mesure de la charge virale plasmatique doit être reprise entre deux et huit semaines après l'instauration ou la modification du traitement (AIII), puis tous les trois ou quatre mois par la suite afin d'évaluer l'efficacité du traitement (AII).

La charge virale de la majorité des patients qui observent rigoureusement un traitement combiné puissant devrait diminuer d'au moins dix fois (1 log 10) après deux à huit semaines de traitement. Généralement, elle devrait décliner et devenir indétectable (soit < 50 copies/ml) après 16 à 24 semaines de traitement. Lorsque la charge virale plasmatique se maintient sous le seuil de détection de 50 copies/ml, la suppression durable de la réplication virale est présumée. Cela prédit une réduction du risque de progression clinique. Si la charge virale plasmatique demeure détectable (soit > 50 copies/ml) après 16 à 24 semaines de traitement, sa mesure doit être répétée pour confirmer le résultat, et une modification de la thérapie doit être envisagée (AII).

Pour une femme enceinte, une mesure de la charge virale chaque trimestre est recommandée, car la concentration plasmatique du VIH est corrélée avec le risque de transmission verticale du VIH (de la mère à l'enfant). L'objectif virologique à l'accouchement est d'atteindre une charge virale inférieure à 50 copies/ml².

Au cours du suivi des personnes traitées, des épisodes de virémie intermittente (« Blip ») peuvent être constatés. Ces épisodes, de basse magnitude, ne changent pas le pronostic clinique. Ils ne sont pas associés à l'apparition de mutations conférant une résistance virale, et peuvent représenter uniquement la variation technique du test^{1,3}. En revanche, une virémie soutenue à bas niveau durant un traitement permet la sélection de mutations cliniquement significatives. Le risque de développer des mutations associées à de la résistance dépend de la magnitude de la charge virale, du rythme de progression de celle-ci et du nombre de mutations présentes au départ⁴.

Avant de mesurer la charge virale plasmatique, il est recommandé d'attendre quatre semaines après le traitement d'une infection concomitante, la résolution d'une infection symptomatique (ex. : influenza, récurrence d'herpès) ou une vaccination. Une variation intrinsèque inférieure à 0,5 log 10 (trois fois) se situe dans l'intervalle de variabilité du test. Par conséquent, elle est cliniquement non significative.

La mesure du niveau d'immunosuppression, soit la numération lymphocytaire CD4 est le marqueur biologique le plus important pour décider d'amorcer une thérapie antirétrovirale. La suppression virologique conduira à une augmentation moyenne de 100 à 150 cellules/ μ l par année avec une réponse accélérée au cours des trois premiers mois. Après quelques années, un plateau sera atteint. Le nombre de CD4 détermine l'introduction ou non des médicaments préventifs contre certaines infections opportunistes⁵.

Une variation du nombre absolu de lymphocytes CD4 supérieure à 30 % si la numération de CD4 initiale est supérieure à 100 cellules/ μ l, et une variation de 10 % si la numération de CD4 est inférieure à 100 cellules/ μ l, sont significatives. En outre, un changement de la valeur relative des CD4 d'au moins 3 % du pourcentage des lymphocytes totaux initialement mesuré est également significatif.

2 L'utilisation des tests de résistance aux antirétroviraux

Les tests de résistance du VIH aux antirétroviraux sont des outils indispensables au traitement antirétroviral. Ils permettent de sélectionner les antirétroviraux actifs au moment de l'instauration du traitement ou à l'occasion d'une modification en raison d'un échec virologique.

À l'heure actuelle, deux méthodes permettent de déterminer la résistance virale :

- le génotypage, qui détecte les mutations présentes dans les gènes codants pour les enzymes ciblées par les médicaments (transcriptase inverse et protéase) ;
- le phénotypage, qui mesure la capacité du VIH à croître in vitro en présence de quantités échelonnées de médicaments antirétroviraux.

Seule la technique de génotypage est disponible au Québec. Les épreuves de génotypage sont effectuées dans trois laboratoires accrédités qui font l'objet de contrôles de qualité internes et externes. Les indications cliniques reconnues par le Comité consultatif sur la prise en charge clinique des personnes vivant avec le VIH sont les suivantes.

Indications cliniques pour le test de génotypage
Échec virologique après l'administration d'une première combinaison d'antirétroviraux
Échec virologique après l'administration d'une combinaison subséquente (échec subséquent)
Grossesse chez les femmes infectées par le VIH
Infections chez les nouveau-nés (transmission verticale)
Infection aiguë par le VIH (primo-infection)
Patient n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral dans le contexte d'une infection récente ou chronique avant de commencer un traitement

Des données prospectives sur l'utilisation des tests de résistance ont en général démontré que la réponse virologique à court terme peut être améliorée significativement, lorsque les résultats des tests de résistance, jumelés à l'expertise clinique, guident les traitements thérapeutiques^{6, 7, 8, 9}.

Pour plus d'information sur le sujet, et en particulier sur l'interprétation clinique de ces tests, on consultera le document *Utilisation médicale et interprétation des résultats des tests de résistance du VIH aux antirétroviraux. Guide pour les professionnels de la santé du Québec* (2001).

3 La pharmacométrie clinique des antirétroviraux

3.1 Introduction

Malgré un arsenal thérapeutique croissant, les échecs thérapeutiques et le développement de résistance virale demeurent fréquents.

Cette réponse sous-optimale peut être une conséquence de la grande variabilité pharmacocinétique interindividuelle des antirétroviraux, et résulter de plusieurs facteurs^{10, 11, 12}.

Facteurs de variabilité pharmacocinétique interindividuelle des antirétroviraux

- interactions médicamenteuses ;
- malabsorption ;
- insuffisance hépatique ;
- insuffisance rénale ;
- jeune âge et vieillissement (pédiatrie, gériatrie) ;
- grossesse ;
- polymorphismes pharmacogénomiques ;
- adhésion non optimale à la thérapie.

Les antirétroviraux, en particulier les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) et les inhibiteurs de protéase (IP), sont d'excellents candidats pour l'individualisation de la thérapie basée sur les concentrations plasmatiques, c'est-à-dire la pharmacocinétique clinique ou la pharmacométrie clinique (*Therapeutic Drug Monitoring*, ou TDM).

Des corrélations existent entre l'efficacité virologique des IP et des INNTI, leur concentration minimale et leur surface sous la courbe^{13, 14, 15, 16, 17, 18}. De plus, les concentrations plasmatiques, notamment les concentrations maximales de certains de ces antirétroviraux, sont associées à leur toxicité (néphrolithiase et indinavir, toxicité du système nerveux central et éfavirenz, hépatotoxicité et névirapine, hyperbilirubinémie non conjuguée et atazanavir)^{18, 19, 20, 21}.

Quelques études prospectives ont démontré les bienfaits de la pharmacométrie clinique des antirétroviraux. En effet, celle-ci favorise les concentrations plasmatiques thérapeutiques, réduit les échecs virologiques et limite la toxicité des antirétroviraux^{13, 22}.

L'utilisation de la pharmacométrie pour les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) n'est pas recommandée car la réponse virologique est plutôt reliée aux concentrations intracellulaires, qui sont plus difficiles à mesurer²³.

3.2 Indications des tests de dosage dans le programme provincial de pharmacométrie clinique des antirétroviraux

Depuis peu, un programme provincial de pharmacométrie clinique des antirétroviraux est disponible pour les cliniciens du Québec. Le programme utilise la chromatographie liquide et la détection par spectrométrie de masse pour mesurer les concentrations plasmatiques des IP et des INNTI.

Le Comité consultatif sur la prise en charge clinique des personnes vivant avec le VIH a retenu les indications suivantes pour la pharmacométrie clinique des antirétroviraux au Québec.

Indications pour la pharmacométrie
<ul style="list-style-type: none">• échec virologique ;• toxicité médicamenteuse ;• interactions médicamenteuses ;• grossesse ;• insuffisance hépatique ;• enfants et adolescents ;• validation post-ajustement posologique.

Les cliniciens peuvent également prescrire des dosages plasmatiques des IP et des INNTI pour d'autres contextes cliniques, tels une malabsorption, l'insuffisance rénale ou une non-adhésion soupçonnée à la thérapie.

3.3 Prélèvements et collecte des données

Pour évaluer la réponse thérapeutique, des prélèvements devraient idéalement être pris à la fin de l'intervalle posologique :

- 12 heures après la dose pour les régimes biquotidiens ;
- 24 heures après la dose pour les régimes DIE.

Lorsque le but est d'évaluer la toxicité, des études ont montré que les concentrations en fin d'intervalle posologique pouvaient avoir une bonne corrélation avec les effets adverses constatés²⁴.

Il est cependant admis, pour des raisons pratiques, de mesurer une concentration plasmatique dans la phase d'élimination du médicament, c'est-à-dire le plus tard possible après la dernière prise :

- régime biquotidien : plus de 6 heures après la dose ;
- régime DIE : plus de 12 heures après la dose.

Le prélèvement doit être accompagné du formulaire précisant les données démographiques du patient, l'indication du test, l'heure et la date de la dernière prise de l'IP ou de l'INNTI à analyser ainsi que celles du prélèvement, les médicaments concomitants et la présence de mutations de la protéase (si une analyse d'un IP a été demandée).

3.4 Interprétation des concentrations plasmatiques

Les résultats de concentration plasmatique sont envoyés à un service centralisé d'interprétation. Un rapport de concentration plasmatique et un avis pharmacologique seront transmis au médecin requérant. La nature de l'avis pharmacologique dépend de la qualité des données fournies. Celles-ci sont indispensables pour interpréter correctement les concentrations plasmatiques et fournir un rapport individualisé au clinicien. Les données génotypiques de l'analyse des concentrations plasmatiques des IP sont primordiales. Les concentrations visées peuvent varier selon le degré de résistance virale.

La pharmacométrie clinique des antirétroviraux est un outil additionnel pour le suivi du traitement du VIH. Le rapport d'interprétation repose sur les données les plus récentes de la littérature médicale et sur le formulaire de collecte de données individuelles. La décision finale quant à l'ajustement de la posologie incombe au médecin, selon la situation clinique du patient. En effet, d'autres éléments, comme les effets indésirables, l'histoire antirétrovirale, la qualité de l'adhésion à la thérapie, doivent être considérés. Un dosage plasmatique devrait être répété deux à trois semaines après toute modification de la posologie, afin de mesurer l'effet de l'intervention.

Un soutien téléphonique assuré par des pharmaciens expérimentés en pharmacométrie clinique des antirétroviraux est offert aux cliniciens qui ont des questions sur l'interprétation des résultats.

Ligne Consultation Sida : 514 849-5520 ou, sans frais : 1 800 363-4814.

4 Les principes de la thérapie antirétrovirale

Le suivi clinique et le traitement des personnes vivant avec le VIH devraient toujours être effectués de concert avec un médecin expérimenté dans l'utilisation des médicaments antirétroviraux. Il en va de même pour l'établissement des stratégies thérapeutiques initiales et subséquentes, qui doivent être continuellement adaptées à l'évolution rapide des connaissances et des recommandations.

L'expertise du médecin dans le domaine du traitement antirétroviral influence le pronostic des personnes traitées²⁵. Les cliniciens peuvent obtenir du soutien et des avis par l'entremise du réseau des UHRESS, de la ligne téléphonique Consultation Sida et du Programme national de mentorat sur le VIH-Sida, qui offre des outils et des activités de formation continue aux professionnels de la santé (tél. : 514 282-9906).

La réplication active du VIH cause des dommages au système immunitaire et favorise la progression de l'infection vers le sida. Les combinaisons d'antirétroviraux disponibles n'éradiquent ni l'infection par le VIH²⁶, ni la réplication du virus. Une réplication virale de faible niveau peut subsister même si la charge virale plasmatique est inférieure au seuil de détection des tests.

Les objectifs du traitement antirétroviral sont les suivants :

- maintenir en santé aussi longtemps que possible les personnes infectées par le VIH ;
- réduire la morbidité et la mortalité causées par le VIH ;
- supprimer à long terme la réplication virale ;
- améliorer la fonction immunitaire ;
- améliorer la qualité de vie ;
- prévenir la résistance du virus aux médicaments ;
- éviter la toxicité médicamenteuse ;
- conserver des options thérapeutiques pour l'avenir ;
- prévenir la transmission du VIH de la mère à l'enfant.

L'utilisation d'une combinaison thérapeutique antirétrovirale qui supprime la réplication du VIH et qui maintient la charge virale plasmatique sous le seuil de détection a comme effet de diminuer le risque de développement de souches de VIH résistantes et de retarder la progression de la maladie. Le moyen le plus sûr d'obtenir la suppression durable de la réplication du VIH est l'utilisation d'une combinaison d'antirétroviraux efficaces avec lesquels un patient n'a jamais été traité ou qui n'entraînent pas un profil de résistance croisée avec les antirétroviraux déjà pris.

Les personnes infectées par le VIH, y compris celles sous traitement qui présentent une charge virale plasmatique sous le seuil de détection, doivent être considérées comme potentiellement infectieuses et devraient recevoir un avis approprié sur les risques de transmission du VIH (AII). En effet, dans la mesure où une réplication virale de faible niveau peut se produire même lorsque la charge virale plasmatique est sous le seuil de détection, il existe un risque théorique de transmission du VIH²⁷.

Le succès thérapeutique repose sur une bonne adhésion au traitement.

5 L'infection aiguë par le VIH

Les symptômes de l'infection aiguë par le VIH, ou primo-infection, se manifestent généralement après une phase d'incubation de deux à huit semaines. Environ 50 à 80 % des patients présentent des symptômes durant l'infection aiguë^{28, 29, 30, 31, 32}. La présentation clinique est en général peu spécifique et s'apparente à un syndrome grippal ou à un syndrome mononucléosique. Les principales manifestations cliniques se caractérisent principalement par de la fièvre, une perte d'appétit et de poids ainsi qu'une grande fatigue, auxquelles s'ajoutent parfois³³ :

- des éruptions cutanées ;
- une pharyngite ;
- des maux de tête ;
- des diarrhées ;
- des ulcérations sur le pénis ou la région anale.

Les manifestations cliniques persistent entre une et quatre semaines.

La confirmation d'une infection aiguë par le VIH repose sur les éléments suivants :

- une histoire de comportements à risque ;
- des signes et symptômes du patient ;
- des résultats de laboratoire, comme :
 - un test de charge virale (l'ARN-VIH) ou un test de détection de l'antigène p24 positif avec un test de détection des anticorps anti-VIH négatif ou indéterminé par la technique du western blot,
 - un test des anticorps anti-VIH positif de novo, confirmé.

L'épreuve de charge virale quantitative du VIH (ARN-VIH) n'est pas validée pour poser un diagnostic d'infection par le VIH. Ce test doit toujours être associé à une épreuve de détection des anticorps anti-VIH (ELISA et western blot). Dans tous les cas, un second test positif est nécessaire pour confirmer l'infection. Un test de résistance virale (génotype) doit être demandé pour chaque patient positif. Ce test sera utile pour instaurer ou modifier le traitement en cas de résistance primaire pour certains médicaments. La prévalence de sujets infectés par un virus résistant est de l'ordre de 5 à 10 % au Québec^{34, 35, 36, 37}.

Il existe des arguments favorables et défavorables au traitement antirétroviral en primo-infection. Les arguments pour amorcer un traitement en phase aiguë doivent être évalués pour chaque patient avant que la décision thérapeutique soit prise^{38, 39}.

Arguments en faveur du traitement de la phase de primo-infection :

- réduction rapide de la charge virale par la thérapie antirétrovirale pour préserver le système immunitaire (nombre de lymphocytes CD4) et préserver la réponse spécifique anti-VIH^{40, 41} ;
- réduction de la durée des symptômes, notamment sous leurs formes graves : importante immunosuppression initiale avec des lymphocytes CD4 < 200, développement d'infections opportunistes (pneumonie à *Pneumocystis jiroveci*, candidose oro-pharyngée ou oesophagienne, encéphalopathie, syndrome de Guillain-Barré)^{42, 43, 44, 45} ;
- diminution de la transmission virale à d'autres partenaires car le sujet est très fortement virémique durant la primo-infection³⁶ ;
- la considération théorique que les futurs vaccins anti-VIH seront plus efficaces si le système immunitaire est moins altéré grâce à un traitement précoce⁴⁶.

Arguments en défaveur d'un traitement en primo-infection :

- la toxicité des antirétroviraux ;
- la possibilité que le patient développe une résistance virale susceptible de limiter les options thérapeutiques ;
- la possibilité de transmission de souches résistantes⁴⁷.

À l'heure actuelle, il n'existe aucune étude à répartition aléatoire sur le traitement de la primo-infection. En outre dans plusieurs études de cohortes, les bénéfices cliniques à long terme du traitement de la primo-infection n'ont pas été démontrés. Ces études portent notamment :

- sur des traitements précoces suivis d'interruptions^{48, 49, 50} ;
- sur des traitements précoces ou différés durant la primo-infection^{51, 52} ;
- sur la déplétion en cellules CD4 au niveau intestinal^{53, 54, 55} ;
- sur des stratégies vaccinales au cours d'interruptions de traitement⁵⁶.

Certains experts traitent les patients dont l'infection aiguë par le VIH est confirmée ou fortement suspectée par les tests de laboratoire. En revanche, la durée optimale du traitement est encore inconnue. Le choix du traitement antirétroviral est semblable à celui administré pendant la phase chronique de l'infection.

Chez les femmes enceintes, le risque de transmission verticale du VIH est plus élevé s'il y a une haute charge virale à la fin de la grossesse, et surtout au moment de l'accouchement. C'est pourquoi, un traitement antirétroviral doit être considéré dans cette situation.

Il n'existe pas de données probantes pour recommander de traiter la primo-infection sur des critères différents de ceux de l'infection chronique. Cependant, ce traitement peut être offert aux personnes présentant une séroconversion au VIH depuis moins de six mois, si possible dans le cadre d'un essai clinique, en concertation avec un médecin expert (CIII).

6 Les six classes d'antirétroviraux

Les antirétroviraux au Québec, actuellement approuvés ou disponibles par accès compassionnel ou par l'entremise de protocoles de recherche, se divisent en six classes :

- les inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) ;
- les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) ;
- les inhibiteurs de la protéase (IP) ;
- les inhibiteurs d'entrée (IE), soit :
 - les inhibiteurs de la fusion virale (IF) ;
 - les inhibiteurs des chémokines (IC ; en développement) ;
- les inhibiteurs de l'intégrase (II ; en développement).

Les classes d'antirétroviraux				
INTI	INNTI	IP	IE	II*
<i>Inhibiteurs nucléosidiques</i>	Delavirdine	Amprénavir Fosamprénavir	IF	Raltégravir*
Abacavir				
Didanosine	Éfavirenz	Atazanavir	Enfuvirtide	
Emtricitabine	Névirapine	Indinavir		
Lamivudine	Étravirine*	Lopinavir	IC	
Stavudine		Nelfinavir	Maraviroc*	
Zidovudine		Ritonavir	Vicriviroc*	
<i>Inhibiteurs nucléotidiques</i>		Saquinavir		
Ténofovir		Tipranavir		
		Darunavir		

* Médicaments en développement actuellement disponibles. Il existe plusieurs autres médicaments en développement.

Les tableaux 13 à 16 présentent chacun des antirétroviraux homologués avec la description de leur forme, les posologies recommandées, leur mode d'administration ainsi que leurs principaux effets secondaires.

7 Infection chronique : le traitement de première intention

7.1 Quand amorcer une thérapie antirétrovirale ?

7.1.1 Le traitement des personnes présentant des symptômes

Des études de cohorte ont bien démontré un bénéfice de survie associé à la thérapie antirétrovirale chez les patients avec une immunodéficience importante^{57,58}. Il est recommandé d'instaurer une thérapie antirétrovirale indépendamment de la numération lymphocytaire CD4 et de la charge virale pour les personnes atteintes du sida (stade C de la classification des Centers for Disease Control de 1993⁵⁹, voir le tableau 1) ou présentant des symptômes cliniques graves reliés au VIH (fièvre, toux, perte de poids, diarrhée, infection à levures, etc.) (AI).

7.1.2 Le traitement des personnes asymptomatiques

Les personnes asymptomatiques avec une numération lymphocytaire CD4 inférieure à 200 cellules/ μ l (ou 15 % en valeur relative de lymphocytes totaux) ont un risque très important de progression vers le sida, et le traitement antirétroviral leur apporte des bénéfices^{60,61}.

Il n'existe pas de données contrôlées qui établissent le moment optimal pour commencer une thérapie antirétrovirale qui sera associée à un bénéfice de survie dans le cas des patients asymptomatiques dont la numération lymphocytaire CD4 est supérieure à 200 cellules/ μ l (voir le tableau 4). Pour cette catégorie de patients, la décision est fondée sur des études observationnelles et la toxicité à long terme des antirétroviraux⁶².

Les risques de progression vers le sida ou de récurrence d'une infection opportuniste sont accrus avec un ou plusieurs des facteurs suivants :

- des CD4 plus bas⁶³ ;
- une charge virale \geq 100 000 copies/ml⁶² ;
- un âge avancé^{64,65} ;
- l'utilisation de drogues injectables (UDI)⁶⁴ ;
- un diagnostic antérieur de sida⁶⁴.

Le principal critère pour établir le moment d'instaurer le traitement est la numération lymphocytaire CD4. Les données de la cohorte CASCADE⁶³ décrivent le risque de progression vers le sida selon des strates de niveaux de lymphocytes CD4 et de la charge virale (tableau 2). Elles aident à recommander le moment d'instaurer un traitement antirétroviral. Pour les patients dont les CD4 se situent entre 200 et

350 cellules/ μ l, la rapidité d'instauration du traitement antirétroviral doit être évaluée selon les critères suivants :

- la volonté et la motivation du patient à commencer un traitement⁶² ;
- la pente de décroissance des CD4⁶⁶ ;
- la valeur de la charge virale⁶⁷ ;
- la co-infection par le virus de l'hépatite C puisque le traitement antirétroviral précoce pourrait retarder l'évolution vers la fibrose^{68, 69}.

L'instauration du traitement n'est généralement pas recommandée lorsque la numération lymphocytaire CD4 est supérieure à 350 cellules/ μ l, mais devrait être considérée si cette dernière décline rapidement (plus de 100 cellules/ μ l/année) ou si la charge virale plasmatique est supérieure à 100 000 copies/ml. Selon certaines études de cohorte, le traitement plus précoce de l'infection par le VIH à un niveau de CD4 supérieur à 350 cellules/ μ l serait associé à une normalisation plus fréquente de la numération des cellules CD4⁷⁰ et à un moins grand risque de développer des effets indésirables comme la lipodystrophie⁷¹.

7.2 Choix du traitement antirétroviral de première intention

De nouvelles données cliniques comparant les traitements de première intention permettent d'affirmer que certaines combinaisons d'antirétroviraux sont préférables. Elles démontrent aussi que les combinaisons de première intention doivent être individualisées en considérant particulièrement les conditions de comorbidités et la comédication.

Les études cliniques retenues pour supporter les recommandations sont, sauf mention contraire, des études prospectives à répartition aléatoire réalisées avec des patients naïfs suivis pendant au moins 48 semaines.

Le traitement de première intention prescrit pour les patients qui n'ont jamais été exposés aux antirétroviraux devrait de préférence être constitué de l'une ou l'autre des combinaisons d'antirétroviraux suivantes :

- deux INTI et un IP seul ou potentialisé avec une faible dose de ritonavir ;
- deux INTI et un INNTI.

Quant à la combinaison de trois INTI (lamivudine et abacavir avec zidovudine ou stavudine), elle ne devrait être choisie que dans des circonstances particulières.

7.2.1 Recommandations pour le choix des agents dans le traitement antirétroviral de première intention

Les régimes thérapeutiques doivent être composés d'une combinaison :

- de deux composantes INTI en traitement de fond ou backbone (elles sont présentées à la colonne A du tableau 5, qui résume les recommandations du Comité) ;
- d'une troisième composante INNTI ou IP (colonne B du tableau 5).

Les **combinaisons préconisées** sont celles à considérer en premier lieu dans le traitement de première intention. Les **solutions de rechange** doivent être considérées en second lieu en raison de données moins probantes quant à leur efficacité ou d'une plus grande toxicité. Elles pourraient être utilisées en cas de contre-indication aux combinaisons préconisées en raison de comorbidités, de conditions particulières ou de toxicité. Les **combinaisons non recommandées** sont à éviter, sauf si leurs bénéfices potentiels dans une situation particulière peuvent surpasser les risques. Quant aux **combinaisons contre-indiquées**, elles ne devraient jamais être utilisées.

7.2.2 Sélection d'INTI destinés à faire partie d'une thérapie antirétrovirale de première intention

Jusqu'à tout récemment, la plupart des combinaisons d'INTI de première intention comprenaient un analogue de la thymidine, soit la zidovudine (AZT) ou la stavudine (d4T), avec la lamivudine (3TC). Ces combinaisons se sont avérées efficaces sur cinq ans^{72, 73, 74}. Elles ont donc été privilégiées puisque la lamivudine permet de maintenir ou d'augmenter la sensibilité aux analogues de la thymidine même en présence d'une résistance importante à la lamivudine due à la mutation M184V⁷⁵.

Des essais comparatifs permettent d'évaluer la puissance et la toxicité de chacune des combinaisons d'INTI.

L'essai ACTG 384^{76, 77} compare la combinaison zidovudine et lamivudine avec la combinaison stavudine et didanosine lorsqu'elles sont utilisées avec le nelfinavir (NFV), l'éfavirenz (EFV) ou les deux à la fois. Six groupes sont comparés :

- quatre groupes ont une séquence alternée de deux trithérapies, dont l'une sert de traitement de relais pré-assigné en cas d'échec de l'autre ;
- deux groupes reçoivent une combinaison de quatre médicaments (soit l'une ou l'autre des deux combinaisons d'INTI avec l'éfavirenz et le nelfinavir).

La combinaison zidovudine et lamivudine s'avère plus efficace que la combinaison stavudine et didanosine lorsque l'éfavirenz est utilisé comme troisième agent. Par ailleurs, l'incidence de neuropathie périphérique, de pancréatite et de toxicité hépatique est plus élevée dans les groupes traités avec la stavudine et la didanosine combinées⁷⁷.

L'essai CNA 30024⁷⁸ compare la combinaison abacavir (ABC) et lamivudine avec la combinaison zidovudine et lamivudine lorsque l'éfavirenz est utilisé comme troisième agent. Ces deux combinaisons possèdent la même efficacité virologique malgré un taux de syndrome d'hypersensibilité à l'abacavir de 9 %. Une réponse immunitaire significativement supérieure dans le groupe traité avec abacavir et lamivudine a été constatée.

L'essai ABCDE⁷⁹ est une étude ouverte qui compare les combinaisons abacavir et lamivudine versus stavudine et lamivudine lorsque l'éfavirenz est utilisé comme troisième agent. L'analyse révèle une meilleure efficacité de l'abacavir par rapport à la stavudine. En outre, la stavudine est associée à un taux plus élevé de lipoatrophie (mesurée subjectivement et objectivement), alors que les patients traités avec l'abacavir affichent un meilleur profil lipidique, en particulier pour le taux de HDL-cholestérol et les triglycérides.

L'essai CNA 30021⁸⁰ compare l'abacavir 300 mg BID (deux fois par jour) avec l'abacavir 600 mg DIE (une fois par jour) lorsqu'administré avec la lamivudine et l'éfavirenz. L'analyse montre une efficacité virologique similaire pour les deux groupes. Le taux de syndrome d'hypersensibilité rapporté est de 7 à 9 % selon les groupes. L'abacavir DIE a provoqué plus de réactions d'hypersensibilité graves chez les patients⁸¹. Une coformulation à dose fixe d'un comprimé DIE contenant 600 mg d'abacavir et 300 mg de lamivudine (Kivexa^{MD}) simplifie les régimes qui comprennent cette combinaison.

De nouvelles combinaisons d'INTI composées de ténofovir dosoproxil fumarate (TDF) et de lamivudine ou d'emtricitabine (FTC, un nouvel INTI similaire au 3TC) ont été étudiées et introduites sur le marché.

L'essai Gilead 903⁸² compare la combinaison de ténofovir et lamivudine avec celle de stavudine et lamivudine. Toutes deux étaient administrées avec de l'éfavirenz. Une efficacité virologique similaire a été constatée chez les deux groupes de patients. Cependant, la combinaison stavudine et lamivudine risque davantage d'entraîner une hypertriglycémie, une hypercholestérolémie ou encore la manifestation clinique d'une toxicité mitochondriale telles une neuropathie périphérique, de la lipoatrophie ou de l'acidose lactique.

L'essai Gilead 934⁸³ révèle aussi que la combinaison ténofovir et emtricitabine administrée avec de l'éfavirenz est significativement plus efficace que la coformulation de zidovudine et lamivudine à dose fixe (Combivir^{MD}). Plus d'abandons du médicament sont rapportés dans le groupe traité avec du Combivir^{MD} que dans celui traité avec la combinaison ténofovir et emtricitabine. La raison principale en est la toxicité hématologique de la zidovudine. Dans ces deux essais portant sur le ténofovir, le profil de toxicité rénale ne semble pas différent du comparateur⁸⁴.

L'étude Abbott 418⁸⁵ démontre que la combinaison ténofovir et emtricitabine est efficace avec du lopinavir potentialisé par du ritonavir administré une ou deux fois par jour.

La coformulation à dose fixe de ténofovir et d'emtricitabine (Truvada^{MD}), nouvellement autorisée au Canada, simplifie les régimes contenant cette combinaison.

L'emtricitabine est un nouvel INTI qui peut être utilisé de façon interchangeable avec la lamivudine⁸⁶. L'efficacité de l'emtricitabine semble similaire à celle de la lamivudine lorsqu'il est utilisé dans une combinaison d'INTI⁸⁷, soit :

- avec la didanosine (essai FTC-301A⁸⁸) ;
- à l'occasion du transfert de la lamivudine à l'emtricitabine chez des patients traités et ayant une charge virale indétectable (essai FTC-303/350⁸⁶).

La combinaison de didanosine et de lamivudine a été testée dans des essais comparatifs ou des cohortes portant sur un petit nombre de sujets⁸⁹.

Dans un essai récent comparant la lamivudine avec la didanosine lorsqu'administrées avec le ténofovir et l'éfavirenz, le groupe de patients traités avec la combinaison ténofovir, didanosine et éfavirenz accusait un taux important d'échecs virologiques précoces⁹⁰. L'apparition de mutations conférant de la résistance a été détectée chez 12,2 % des patients prenant du ténofovir et de la didanosine, mais chez aucun des patients prenant du ténofovir et de la lamivudine. Les mutations constatées sont diverses : comme la K65R et la L74V ainsi que certaines mutations conférant de la résistance aux INNTI, la plus fréquente étant la K103N. Deux autres études décrivent le même phénomène^{91, 92}.

Certaines combinaisons d'INTI ne sont pas recommandées. C'est le cas de la combinaison stavudine et didanosine, qui a une haute incidence de toxicité, et en particulier de toxicité mitochondriale, dont les symptômes cliniques sont la neuropathie périphérique, la pancréatite et l'acidose lactique^{77, 93, 94}. Cette combinaison doit être évitée, sauf si d'autres combinaisons précédentes d'INTI ont échoué ou se sont soldées par de la toxicité. Il faut alors que les bénéfices potentiels surpassent les risques.

Les combinaisons emtricitabine et lamivudine ainsi que zidovudine et stavudine sont contre-indiquées. La première est composée de deux médicaments dont le profil de résistance est identique et sans effet antiviral additif. La seconde est composée de deux médicaments dont l'antagonisme a été bien démontré *in vitro* et *in vivo*^{95, 96}.

Recommandation

Le Comité préconise d'utiliser comme combinaison d'INTI en première intention de traitement* :

- l'abacavir avec de la lamivudine (All) ;
- le ténofovir avec de la lamivudine ou de l'emtricitabine (All) ;
- la zidovudine avec de la lamivudine (All).

7.2.3 Sélection d'un INNTI devant faire partie d'une thérapie antirétrovirale de première intention

Une thérapie antirétrovirale à base d'INNTI est souvent préconisée en première intention, car le nombre de comprimés à prendre est moindre qu'avec les régimes à base d'IP. De plus, elle permet de préserver la classe des IP et de retarder l'exposition à certains effets indésirables associés aux IP.

Le désavantage majeur des INNTI disponibles est leur barrière génétique fragile, dont découle un phénomène de résistance croisée pour la classe entière. En effet, en cas d'échec à une thérapie antirétrovirale à base d'INNTI, les virus deviennent plus souvent résistants à tous les médicaments de la même classe, en développant une seule mutation.

Plusieurs études comparatives menées avec l'éfavirenz (EFV) démontrent l'efficacité et l'utilité de ce médicament comme traitement de première intention. Ces études comparent l'éfavirenz avec des IP ou la névirapine (NVP).

L'éfavirenz a été comparé en traitement de première intention avec des IP. L'étude pivot DMP 006 compare l'éfavirenz avec l'indinavir (IDV)⁹⁷. Elle démontre la supériorité de l'éfavirenz sur l'indinavir non potentialisé.

Dans l'étude ACTG 384^{76, 77}, un traitement de première intention comprenant la zidovudine, la lamivudine et l'éfavirenz retarde significativement l'échec virologique comparé au traitement composé de deux INTI et de nelfinavir (NFV).

* Par ordre alphabétique.

L'étude 2NN⁹⁸, qui porte sur 1216 sujets, est le premier essai clinique prospectif à répartition aléatoire de grande envergure à comparer l'éfavirenz et la névirapine combinés à la stavudine et à la lamivudine dans le contexte d'un traitement de première intention. Les participants à l'étude ont reçu l'un des traitements suivants :

- de la névirapine deux fois par jour ;
- de la névirapine une fois par jour ;
- de l'éfavirenz une fois par jour ;
- de la névirapine et de l'éfavirenz une fois par jour.

L'analyse ne montre pas de différences significatives entre les groupes. Cependant, les patients traités avec de l'éfavirenz subissent moins d'échecs virologiques et abandonnent moins souvent le traitement. Une plus grande proportion de patients traités avec la névirapine ont subi une toxicité hépatique. Cette différence n'est cependant significative qu'entre les groupes ayant reçu la névirapine DIE (2,1 %) et l'éfavirenz (0,3 %). De plus, deux décès ont été attribués à la névirapine : le premier lié à une hépatite fulminante et le second, à un syndrome de Stevens-Johnson. Une étude moins importante a également démontré une efficacité similaire entre un régime à base d'éfavirenz et un régime à base de névirapine⁹⁹.

Deux études ont comparé un régime à base de névirapine avec un régime à base d'IP.

L'étude ATLANTIC¹⁰⁰, réalisée avec trois groupes, compare entre eux la névirapine, l'indinavir et la lamivudine combinés à la stavudine et à la didanosine comme traitement de fond. L'analyse montre que l'efficacité du traitement à base de névirapine est similaire à celle du traitement composé d'indinavir.

Dans l'essai COMBINE¹⁰¹, la combinaison zidovudine, lamivudine et névirapine s'avère au moins aussi efficace que la combinaison zidovudine, lamivudine et nelfinavir.

Il existe un risque élevé de toxicité hépatique symptomatique dans les six premières semaines de traitement avec la névirapine^{102, 103} :

- chez les femmes avec une numération lymphocytaire CD4 supérieure à 250 cellules/ μ l ;
- chez les hommes avec une numération lymphocytaire CD4 supérieure à 400 cellules/ μ l.

La delavirdine n'a pas été comparée avec des régimes à base d'IP ou d'autres INNTI. Elle doit être prise trois fois par jour et n'est pas recommandée dans un traitement de première intention.

Recommandation
Le Comité recommande d'utiliser l'éfavirenz comme INNTI en traitement de première intention (AII).

7.2.4 Sélection d'un IP pour une thérapie antirétrovirale de première intention

Les traitements antirétroviraux à base d'IP sont largement reconnus pour leur puissance et leur efficacité. La potentialisation de certains IP avec de petites doses de ritonavir permet de simplifier les schémas thérapeutiques. Des études, comme l'étude BEST¹⁰⁴ avec l'indinavir, ont démontré que les combinaisons à base d'IP potentialisés et celles avec les mêmes IP non potentialisés avaient une efficacité similaire. Cependant, les IP potentialisés sont parfois associés à un taux plus élevé d'effets indésirables¹⁰⁵.

L'étude M98-863¹⁰⁶ est un essai clinique à répartition aléatoire comparant le lopinavir potentialisé (LPV/r) avec le nelfinavir lorsque combinés à de la stavudine et à de la lamivudine comme traitement de fond. Le traitement avec le lopinavir potentialisé s'avère plus efficace, mais il est associé à une détérioration du profil lipidique. En revanche, aucune mutation de résistance dans le gène de la protéase virale n'a été détectée chez les patients qui subissent un échec à un traitement composé de lopinavir potentialisé, mais de telles mutations ont été constatées chez le tiers des patients qui échouent le traitement à base de nelfinavir¹⁰⁷.

L'essai MaxCmin 1¹⁰⁸ compare l'indinavir potentialisé (IDV/r : 800/100 mg) avec le saquinavir potentialisé (SQV/r : 1000/100 mg) chez 306 patients, dont seulement le tiers sont naïfs. Après un suivi de 48 semaines, la proportion d'échecs virologiques des patients sous traitement est analogue dans les deux groupes. Cependant, compte tenu du taux élevé d'abandon du groupe traité avec l'indinavir potentialisé, la combinaison à base de saquinavir potentialisé s'est avérée supérieure. De plus, le groupe traité avec du saquinavir potentialisé affiche un meilleur profil lipidique.

L'étude MaxCmin 2¹⁰⁹ compare le saquinavir potentialisé (SQV/r : 1000/100 mg BID) avec le lopinavir potentialisé (LPV/r 400/100 mg BID) chez des patients naïfs et expérimentés. Ses résultats montrent plus d'abandons de traitement dans le groupe avec le saquinavir potentialisé, mais pas de différences significatives quant au nombre d'échecs virologiques.

L'atazanavir (ATV) est un IP administré une fois par jour. L'étude AI424-008¹¹⁰, qui vise à déterminer la dose optimale d'atazanavir, compare deux posologies d'atazanavir (400 mg et 600 mg) avec le nelfinavir combiné à la stavudine et à la lamivudine comme traitement de fond. Les trois groupes affichent une réponse virologique similaire. Toutefois, les sujets traités avec l'atazanavir présentent un meilleur profil lipidique.

L'étude AI424-034¹¹¹ compare l'atazanavir avec l'éfavirenz lorsqu'associés au Combivir^{MD}. L'analyse ne montre pas de différence d'efficacité entre les deux traitements. Cependant, un taux inhabituellement faible de succès virologiques a été constaté avec l'éfavirenz par rapport aux résultats antérieurs. Des analyses *post hoc* révèlent que ces résultats peuvent s'expliquer par le recours à des tubes PPT^{111, 112} pour le transport des échantillons. Ainsi des mesures de charge virale faites sur un sous-groupe de sujets à partir d'échantillons conservés dans des tubes contenant de l'EDTA ont permis de constater des taux de succès virologique habituels pour l'éfavirenz et des résultats comparables pour l'atazanavir. De plus, les sujets traités avec l'atazanavir affichent un meilleur profil lipidique que ceux traités avec l'éfavirenz¹¹¹. Bien que l'atazanavir potentialisé n'ait pas encore été comparé avec le lopinavir potentialisé chez des patients naïfs, il l'a été chez les patients expérimentés, et semble démontrer une activité similaire à un autre traitement à base de lopinavir potentialisé. De plus, il a moins d'effets délétères sur le profil lipidique¹¹³.

L'essai BMS 089¹¹⁴ montre que chez les patients jamais traités, l'atazanavir non potentialisé a une efficacité semblable à l'atazanavir potentialisé, mais il est associé à plus d'échecs virologiques et au développement de résistance.

L'essai à répartition aléatoire BMS 043¹¹⁵ montre que l'atazanavir non potentialisé a une efficacité inférieure au lopinavir potentialisé chez des sujets déjà traités.

Le fosamprénavir (FPV) possède une pharmacocinétique avantageuse par rapport à son homologue l'amprénavir (APV) et permet de réduire le nombre de comprimés.

L'étude SOLO¹¹⁶ a comparé le fosamprénavir potentialisé DIE avec le nelfinavir, lorsque combinés à l'abacavir et à la lamivudine. L'efficacité et le profil de toxicité générale du fosamprénavir potentialisé sont similaires à ceux du nelfinavir. La diarrhée est le seul effet indésirable dont l'incidence est plus élevée dans le groupe traité avec le nelfinavir.

L'étude NEAT¹¹⁷ compare le fosamprénavir non potentialisé BID avec le nelfinavir combiné à l'abacavir et à la lamivudine. Le fosamprénavir s'est avéré plus efficace que le nelfinavir. La diarrhée est plus fréquente dans le groupe traité avec du nelfinavir.

L'essai KLEAN¹¹⁸ compare le fosamprénavir potentialisé BID avec le lopinavir potentialisé lorsqu'administrés avec de l'abacavir et de la lamivudine chez des patients naïfs. Cet essai démontre une efficacité et un profil d'effets secondaires similaires dans les deux groupes. Il établit la non-infériorité du fosamprénavir potentialisé comme traitement de première intention.

Quelques études comparent des traitements à base d'IP potentialisés avec l'éfavirenz.

L'étude FOCUS¹¹⁹ compare le saquinavir (capsules molles) potentialisé (1600/100 mg DIE) avec l'éfavirenz associés à la stavudine et à la lamivudine. L'éfavirenz y est supérieur au saquinavir potentialisé, qui est moins bien toléré que l'éfavirenz.

L'étude CLASS¹²⁰ compare l'éfavirenz avec de l'amprénavir potentialisé ou de la stavudine administrés avec une combinaison d'abacavir et de lamivudine comme traitement de fond. L'analyse montre que l'éfavirenz procure une meilleure suppression virale. Le traitement à base d'IP était moins bien toléré.

L'essai ACTG 5142¹²¹ montre que parmi les patients naïfs, plus de sujets auront une charge virale indétectable à 96 semaines avec de l'éfavirenz qu'avec le lopinavir potentialisé administré avec deux INTI. Dans cet essai qui permettait des combinaisons variées d'INTI, les mutations de résistance ont été plus nombreuses chez les patients échouant un régime à base d'éfavirenz.

En conclusion de certaines études et de données cliniques :

- le saquinavir non potentialisé n'est plus recommandé en raison de sa faible biodisponibilité ;
- l'indinavir non potentialisé n'est plus recommandé en raison de la fréquence de la prise (trois fois par jour) et des restrictions alimentaires ;
- l'amprénavir n'est plus recommandé en raison du grand nombre de comprimés à prendre ;
- le ritonavir seul ne devrait plus être utilisé en raison d'un taux élevé d'effets indésirables associé aux doses thérapeutiques requises.

Recommandation
<p>Le Comité recommande d'utiliser comme IP en traitement de première intention* :</p> <ul style="list-style-type: none">• le fosamprénavir potentialisé avec du ritonavir administré deux fois par jour (AI) ;• le lopinavir potentialisé avec du ritonavir (AI).

* Par ordre alphabétique.

7.2.5 La thérapie antirétrovirale de première intention composée de trois INTI

Une combinaison de trois INTI a des avantages potentiels, notamment un plus faible risque d'interactions médicamenteuses.

L'essai CNAAB3005¹²² montre que la combinaison zidovudine, lamivudine et abacavir est équivalente à la combinaison zidovudine, lamivudine et indinavir, sauf pour les patients dont la charge virale de base est supérieure à 100 000 copies/ml. Ces résultats ont été confirmés par l'essai CNA3014¹²³. Les deux études ont encouragé la prescription comme traitement de première intention du comprimé à dose fixe de zidovudine, lamivudine et abacavir (Trizivir^{MD}) au début des années 2000 pour les patients naïfs avec une charge virale basse.

Cependant, d'autres études ont démontré depuis que plusieurs combinaisons à trois INTI avaient une faible activité virologique comparées aux traitements à base d'INNTI ou d'IP. Certaines de ces combinaisons sont associées à la survenue précoce de résistance^{100, 122, 123, 124}.

L'étude ACTG A5095¹²⁴ compare les trois combinaisons suivantes :

- zidovudine, lamivudine et abacavir ;
- zidovudine, lamivudine et éfavirenz ;
- zidovudine, lamivudine, abacavir et éfavirenz.

L'analyse préliminaire a démontré une différence significativement défavorable dans le groupe zidovudine, lamivudine et abacavir par rapport aux deux autres groupes, différence qui a conduit au retrait précoce de l'étude de ce groupe.

Les études ATLANTIC¹⁰⁰ et CLASS¹²⁰ montrent que la combinaison de stavudine, didanosine et lamivudine et la combinaison de stavudine, lamivudine et abacavir ont une efficacité virologique inférieure à celle de leur comparateur.

Plusieurs études récentes montrent en outre que les traitements à base de trois INTI entraînent un échec virologique précoce. Les combinaisons évaluées sont les suivantes :

- ténofovir, abacavir et lamivudine (pour deux études)^{125, 126} ;
- ténofovir, didanosine et lamivudine (pour une étude)¹²⁷ ;
- stavudine, didanosine et abacavir (pour une étude)¹²⁸ .

Par ailleurs, l'apparition précoce de la mutation K65R est fréquente dans le cas de ces combinaisons d'INTI lorsqu'elles comprennent du ténofovir^{125, 126}.

Les traitements avec combinaison de trois INTI ne sont donc plus recommandés comme traitements de première intention. Seule la combinaison zidovudine, lamivudine et abacavir pourrait être utilisée dans des circonstances particulières, lorsque les autres combinaisons préconisées et les solutions de rechange seraient non souhaitables pour des raisons de toxicité, d'interactions médicamenteuses ou de complexité. De plus, les combinaisons ténofovir, abacavir et lamivudine ainsi que ténofovir, didanosine et lamivudine ne devraient jamais être utilisées comme traitements de première intention sans l'usage concomitant d'un IP.

7.2.6 Autres traitements combinés

Généralement, aucun patient ne devrait être traité avec une monothérapie ou une bithérapie, car ces traitements ne démontrent ni puissance ni réponse virologique soutenue comparativement aux trithérapies.

Aucun résultat n'est suffisamment concluant pour permettre de recommander une des combinaisons suivantes comme thérapie de première intention : 1 INTI + 1 INNTI + 1 IP, 2 IP, 1 INNTI + 2 IP, 1 IP/r, quatre médicaments ou plus. Selon l'étude pivot DMP 006, une plus faible proportion de patients accuse une charge virale indétectable avec la combinaison indinavir et éfavirenz sans INTI qu'avec la combinaison de deux INTI et d'éfavirenz⁹⁷. L'essai Hippocampe¹²⁹ et l'essai A5116¹³⁰ démontrent que l'association d'un IP et d'un INNTI sans INTI mène à des résultats sous-optimaux par rapport à des trithérapies à deux classes comprenant deux INTI. En revanche, les résultats de l'essai ACTG 5142¹²¹ montrent qu'un régime à base d'éfavirenz et de lopinavir/r a une efficacité similaire à un régime à base de deux INTI et d'éfavirenz à 96 semaines. Des données plus récentes (essai ACTG 5095) confirment qu'un régime à quatre médicaments (AZT + ABC + 3TC + EFV) n'est pas supérieur à un régime à trois médicaments (AZT + 3TC + EFV)¹³¹.

7.3 Situations particulières

7.3.1 Le syndrome de reconstitution immunitaire

La réponse thérapeutique virologique se reflète en général sur la réponse immunitaire. Elle entraîne la restauration de la réponse immune contre des pathogènes infectieux¹³². À la suite de la reconstitution immune, la manifestation, et parfois l'exacerbation de phénomènes inflammatoires de nature auto-immune peuvent également se produire. Cette réponse peut entraîner un syndrome clinique de plus en plus reconnu, mais dont la présentation peut être variée. Ce syndrome rappelle la réponse paradoxale constatée au cours du traitement de l'hépatite, de la tuberculose ou de la lèpre. Les symptômes d'infections causées par les mycobactéries, le cryptocoque, les virus du groupe herpès, les virus des hépatites B et C, les polyomavirus JC, *Pneumocystis jiroveci* et le sarcome de Kaposi se produisent fréquemment. Ces syndromes cliniques sont caractérisés par de la fièvre ; ils se manifestent généralement dans les trois mois suivant le début de la thérapie mais aussi, dans de rares cas, plus tardivement. Distinguer ce syndrome de la progression clinique ou de la toxicité médicamenteuse est crucial. En effet, il est un signe de réponse thérapeutique et l'arrêt de la thérapie n'est pas indiqué. L'utilisation d'anti-inflammatoires ou d'antimicrobiens est souvent requise.

Une numération lymphocytaire CD4 inférieure à 50 copies/ml est un facteur de risque majeur pour le développement de ce syndrome. La présence d'une infection sub-clinique ou active au moment de l'instauration du traitement peut aussi entraîner une réponse similaire. Une prédisposition génétique favoriserait ces manifestations cliniques¹³².

7.3.2 L'instauration d'une thérapie antirétrovirale dans un contexte d'infection opportuniste aiguë

Dans un contexte d'infection opportuniste sévère et aiguë, l'instauration d'une thérapie antirétrovirale s'accompagne de considérations spéciales.

Les bénéfices potentiels de la thérapie antirétrovirale sont l'amélioration de la fonction immunitaire dans le but :

- d'une résolution plus rapide de l'infection opportuniste ;
- de la réduction du risque d'une seconde infection opportuniste.

Les bénéfices cliniques de l'instauration immédiate d'une thérapie antirétrovirale durant une infection opportuniste aiguë symptomatique n'ont été démontrés que dans les cas pour lesquels aucun traitement spécifique efficace n'est disponible.

Des études ont ainsi démontré la résolution de la cryptosporidiose^{133, 134, 135, 136}, des microsporidioses¹³⁷, de la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)^{138, 139, 140} et du sarcome de Kaposi^{141, 142, 143} grâce à l'amélioration de la fonction immunitaire elle-même due à la thérapie antirétrovirale.

En revanche, aucune étude clinique ne démontre de façon satisfaisante que l'instauration d'une thérapie antirétrovirale ait une influence quelconque sur l'issue d'une infection opportuniste pour laquelle il existe un traitement spécifique, exception faite de la tuberculose.

Dans un contexte d'infection opportuniste aiguë, les arguments en défaveur de l'instauration d'une thérapie antirétrovirale urgente sont :

- la toxicité additive du traitement spécifique de l'infection opportuniste et des antirétroviraux ;
- les interactions médicamenteuses entre les composantes de ces deux thérapies ;
- le potentiel de syndrome de reconstitution immunitaire (SRI).

En l'absence de consensus, il faut donc considérer les facteurs favorables ou défavorables à l'instauration d'une thérapie antirétrovirale. De plus, la motivation du patient à adhérer à deux traitements doit être évaluée. En général, il est recommandé de commencer une thérapie antirétrovirale le plus tôt possible chez tout patient atteint d'une infection opportuniste pour laquelle aucun traitement efficace n'est disponible (cryptosporidiose, microsporidioses, LEMP et sarcome de Kaposi) (AI).

Dans le cas des infections opportunistes pour lesquelles on dispose d'un traitement spécifique efficace, il est préférable d'attendre la fin du traitement d'induction avant de commencer la thérapie antirétrovirale. Cela diminue le risque de toxicité additive et d'interaction (AIII). Le risque de développer une seconde infection opportuniste est faible lorsque le traitement spécifique de l'infection est de courte durée, comme dans le cas de la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci*, l'encéphalite à *Toxoplasma gondii*, la méningite à *Cryptococcus neoformans* et la rétinite à cytomégalovirus. Il est possible alors envisager de commencer la thérapie antirétrovirale au moment du passage au traitement d'entretien. Cependant, si le traitement spécifique de l'infection opportuniste est prolongé, il est préférable de commencer le traitement antirétroviral avant sa fin pour réduire au minimum le risque de développer une seconde infection.

Par ailleurs, il est recommandé d'attendre une réponse clinique stable au traitement de l'infection opportuniste pour assurer une meilleure tolérance aux antirétroviraux (BIII). Cette recommandation vaut surtout pour les infections à mycobactéries, telles l'infection disséminée à *Mycobacterium* du complexe *avium* et la tuberculose.

Plusieurs études montrent que l'administration concomitante d'un traitement d'induction antituberculeux (anti-TB) et d'une thérapie antirétrovirale est associée à un taux élevé d'effets indésirables, en particulier la neuropathie périphérique, les éruptions cutanées et l'hépatotoxicité¹⁴⁴. En outre, le risque de syndrome de reconstitution immunitaire associé à la tuberculose semble significativement plus élevé si la thérapie antirétrovirale est amorcée précocement, notamment au cours des deux premiers mois du traitement antituberculeux.

Les syndromes de reconstitution immunitaire semblent plus graves lorsqu'ils apparaissent à la suite de l'instauration précoce d'un traitement antirétroviral^{145, 146, 147}. L'évolution de l'infection par le VIH (décès et infection opportuniste) n'est pas plus rapide si le traitement antirétroviral est instauré entre deux et six mois après les antituberculeux que durant les deux premiers mois de traitement anti-TB. En revanche, l'infection par le VIH évolue plus rapidement si le traitement antirétroviral est amorcé après la fin du traitement antituberculeux¹⁴⁸. Il semble toutefois que les résultats optimaux soient obtenus avec l'instauration du traitement antirétroviral deux mois après l'introduction d'un traitement antituberculeux (BIII). Plusieurs combinaisons d'antirétroviraux et de rifamycines requièrent un ajustement de dose puisque les rifamycines sont des inducteurs des cytochromes.

Le traitement hautement intermittent de la tuberculose (une ou deux fois par semaine) est risqué pour les patients infectés par le VIH, en raison d'un taux plus élevé de développement de résistance aux rifamycines, particulièrement chez les plus immunosupprimés^{149, 150}. Pour ces patients, il est donc préconisé un traitement quotidien d'antituberculeux pendant la phase d'induction. Pendant la phase d'entretien, il est possible d'utiliser soit un traitement quotidien, soit un traitement administré trois fois par semaine^{150, 151}.

Enfin, la thérapie antirétrovirale des patients présentant des symptômes et qui développent une infection opportuniste ne doit pas être interrompue à moins d'un risque important de toxicité, d'intolérance ou d'interactions. Un traitement antirétroviral modifié pour une combinaison plus adéquate doit être envisagé en tenant compte de tous les facteurs déjà évoqués.

7.3.3 La thérapie antirétrovirale chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite C ou B

Le taux d'hépatotoxicité des antirétroviraux est nettement majoré chez les patients co-infectés par le VHC et le VIH^{152, 153, 154, 155, 156}. De plus, certains antirétroviraux semblent plus hépatotoxiques que d'autres, notamment le ritonavir à dose thérapeutique, la névirapine, la stavudine et la didanosine^{19, 157, 158, 159, 160, 161}. Un suivi étroit du bilan hépatique doit donc être effectué après l'instauration d'un traitement antirétroviral chez ces patients.

Pour la co-infection VIH-VHC, le lecteur est invité à consulter le guide consacré à ce sujet¹⁶².

L'administration combinée de didanosine et de ribavirine augmente la concentration des métabolites phosphorylés de didanosine, ce qui accroît le risque de pancréatite, d'acidose lactique et de décompensation hépatique. Cette combinaison est donc contre-indiquée. Il est nécessaire de changer la didanosine pour un autre INTI avant de commencer le traitement de l'hépatite C à base d'interféron et de ribavirine^{163, 164, 165}.

La ribavirine peut aussi potentialiser le risque d'acidose lactique attribuable à la stavudine. L'administration combinée de zidovudine et de ribavirine montre une toxicité hématologique additive¹⁶⁶. Il est donc important de surveiller le taux d'hémoglobine en début de traitement et d'informer le patient du risque accru d'acidose lactique si ces combinaisons sont choisies.

La prise en charge de la co-infection VIH et VHB est particulière car certains antirétroviraux, comme la lamivudine et l'emtricitabine (analogues nucléosidiques), ainsi que le ténovofir (analogue nucléotidique) sont aussi actifs contre le VHB. Le traitement de l'hépatite B est habituellement recommandé lorsque les transaminases sont supérieures à deux fois la normale, que l'AgHBe est positif et/ou que la charge virale VHB (ADN-VHB) est supérieure à 100 000 copies/ml. Des lésions nécrotico-inflammatoires à la biopsie hépatique sont aussi un argument en faveur du traitement^{167, 168}.

Lorsqu'un patient co-infecté (VIH-VHB) suit un traitement antirétroviral, celui-ci doit comprendre au moins un INTI avec une activité anti-VHB [AII]. La lamivudine a fait ses preuves dans le traitement du VHB chez les patients infectés par le VIH, en entraînant un taux global de réduction de l'ADN-VHB sous le seuil de détection de 40 à 87 % pour des suivis allant de 14 à 52 mois^{169, 170}. Cependant, le développement de résistance du VHB à la lamivudine (mutant YMDD) est plus rapide chez les patients co-infectés avec le VIH (90 % à quatre ans) que les patients mono-infectés au VHB (67 % à quatre ans)^{167, 171}.

L'emtricitabine est similaire à la lamivudine pour ce qui est de l'activité anti-VHB chez le patient mono-infecté et donc probablement interchangeable avec la lamivudine¹⁷².

Le développement du mutant YMDD a été associé à des exacerbations cliniques et histologiques significatives de l'hépatite B^{173, 174, 175}. C'est pourquoi, certains experts préconisent de combiner le ténofovir à la lamivudine ou à l'emtricitabine au moment de l'instauration d'un traitement antirétroviral^{176, 177}. Cette combinaison permet de réduire le développement de la résistance et donc certaines exacerbations (CIII). À l'heure actuelle toutefois, le manque de données empêche de recommander cette stratégie. En effet, seule une sous-analyse rétrospective de l'étude Gilead 903, portant sur 12 patients co-infectés avec le VIH et le VHB, s'est intéressée à cette question¹⁷⁸. Chez les six patients sous ténofovir et lamivudine, une réduction moyenne de l'ADN-VHB de 4,5 log a été enregistrée, avec développement de résistance à la lamivudine chez un seul patient. Chez les six patients du groupe stavudine et lamivudine, en revanche, il a été enregistré une réduction moyenne de la charge virale du VHB de 1,9 log, avec développement de résistance à la lamivudine chez cinq d'entre eux. Bien que cette étude semble démontrer les bienfaits d'une bithérapie initiale avec du ténofovir combiné à de la lamivudine ou à de l'emtricitabine, davantage de données sont nécessaires avant de faire des recommandations.

Comme l'exacerbation de l'hépatite B peut également se produire pendant l'arrêt d'un médicament anti-VHB efficace (lamivudine, emtricitabine et/ou ténofovir), les patients doivent être informés de ce risque et du danger d'interrompre le médicament sans avis médical^{179, 180}. S'il est nécessaire d'interrompre la thérapie antirétrovirale comprenant un anti-VHB chez un patient co-infecté, il faut assurer une surveillance étroite de la fonction hépatique.

Le ténofovir et l'adéfovir sont actifs contre les souches de VHB résistantes à la lamivudine^{181, 182}. L'adéfovir aux doses recommandées pour le traitement de l'hépatite B n'a pas d'activité antirétrovirale et ne peut donc être utilisé dans le cadre d'un traitement antirétroviral. Sa seule indication, dans le cas des patients co-infectés, est pour le traitement de l'hépatite B en autant que ces patients n'aient pas d'indication de traitement antirétroviral (BII). Néanmoins, il n'est pas certain que l'administration d'adéfovir seule influe sur l'apparition de mutations de résistance du VIH. Des essais cliniques ont démontré l'efficacité du ténofovir dans la co-infection VIH et VHB lorsque le VHB était résistant à la lamivudine¹⁸³, avec un taux de réduction de l'ADN-VHB sous le seuil de détection de 70 % après deux ans¹⁸⁴.

7.3.4 La thérapie antirétrovirale chez les patients présentant une néoplasie

Plusieurs rapports font état de la régression du sarcome de Kaposi chez des patients sous thérapie antirétrovirale^{141, 142, 143}. D'autres montrent la diminution de son incidence depuis l'introduction de la thérapie antirétrovirale hautement active tant à base d'IP que d'INNTI¹⁸⁵. Cette néoplasie est viro-induite, mais il n'existe pas de traitement antiviral spécifique. L'instauration d'une thérapie antirétrovirale est donc recommandée dans tous les cas (All). Une chimiothérapie peut être recommandée si la maladie est non localisée. L'opinion d'un oncologue est conseillée.

Le traitement antirétroviral est associé à un meilleur pronostic chez les patients avec un lymphome systémique ou lymphome primaire du système nerveux central^{186, 187}. Un traitement antirétroviral doit donc être instauré chez ces patients. Le moment optimal pour commencer les antirétroviraux par rapport à la chimiothérapie n'est cependant pas encore établi. De plus, lorsqu'un traitement antirétroviral est amorcé chez un patient recevant de la chimiothérapie, plusieurs facteurs doivent être pris en compte :

- la toxicité additive des antirétroviraux et de la chimiothérapie ;
- les interactions entre les antirétroviraux et les anticancéreux ;
- les interactions entre le traitement de soutien la chimiothérapie et les antirétroviraux.

Cette situation (traitement anticancéreux et antirétroviral) suscite de nombreuses questions qui restent actuellement sans réponse. Il est recommandé de s'en référer à un expert du traitement antirétroviral chez le patient cancéreux. Cette recommandation s'applique pour tous les cancers, même lorsque ceux-ci ne sont pas reliés à l'infection par le VIH.

Quant au cancer épidermoïde anogénital, induit par certains types de virus du papillome humain (VPH), son incidence et sa prévalence ne semblent pas avoir changé depuis l'introduction des traitements antirétroviraux hautement actifs. La thérapie antirétrovirale ne semble pas influencer sur l'évolution de ce type de cancer^{188, 189, 190, 191}.

Aussi, la thérapie des patients qui développent une néoplasie ne devrait-elle pas être interrompue, à moins d'un risque de toxicité, d'intolérance ou d'interactions médicamenteuses. Dans ces cas, le traitement antirétroviral doit être modifié pour une combinaison plus adéquate.

8 Le traitement des femmes enceintes

Le traitement antirétroviral chez la femme enceinte doit :

- prévenir la transmission de l'infection par le VIH au nouveau-né ;
- être optimal pour la mère ;
- préserver les options futures pour la mère et le nouveau-né ;
- limiter les réactions toxiques chez la mère et le nouveau-né, y compris les réactions tératogènes éventuelles.

Des essais réalisés auprès des femmes enceintes ont conduit à des données probantes sur l'efficacité et l'innocuité de la thérapie antirétrovirale.

Selon les résultats de l'essai PACTG 076¹⁹², l'administration de zidovudine à la mère (depuis les semaines 14 à 34 de gestation jusqu'à l'accouchement), associée à une infusion de zidovudine intraveineuse durant le travail et à une administration orale de zidovudine au nouveau-né (8 à 12 heures post-partum, et pour 6 semaines), réduit le risque de transmission, qui passe de 22,6 % à 7,6 %. Une étude de cohorte démontre que l'addition de lamivudine a réduit ce risque à 3,8 %. L'ajout d'un inhibiteur de la protéase l'a réduit d'avantage, à 1,2 %¹⁹³. D'autres essais réalisés en Afrique montrent que l'administration d'une dose simple de névirapine à la mère et à l'enfant peut avoir un rôle préventif dans la transmission mère-enfant¹⁹⁴.

Chez les femmes non traitées durant la grossesse ou l'accouchement, l'administration de zidovudine au nouveau-né durant 6 semaines peut être associée à une diminution de la transmission si elle est instaurée durant les 24 premières heures de vie^{195, 196}.

Des études montrent que la transmission mère-enfant est très rare lorsque la charge virale de la mère est indétectable ou inférieure à 1000 copies/ml^{193, 197, 198}. Même dans cette situation, la prophylaxie antirétrovirale (notamment la zidovudine) a été associée à une diminution de la transmission¹⁹⁹. Chez les femmes ayant une faible charge virale, une thérapie antirétrovirale peut être différée au deuxième trimestre en raison des effets possibles des ARV sur l'organogénèse. Durant cette période, l'usage de l'éfavirenz est contre-indiqué en raison d'effets tératogènes.

Chez la femme enceinte traitée ou non, un test de résistance du VIH aux antirétroviraux est recommandé en présence d'une charge virale détectable afin d'optimiser le traitement.

En raison de la variabilité des concentrations plasmatiques, les dosages plasmatiques des INNTI et IP sont utiles et recommandés pour l'ajustement de ces doses chez la femme enceinte.

8.1 Les femmes enceintes n'ayant jamais reçu de thérapie antirétrovirale

Si une femme enceinte n'a jamais reçu de thérapie antirétrovirale :

- l'indication d'instaurer un traitement est basée sur les mêmes critères que ceux appliqués à la femme non enceinte. La présence de symptômes et les paramètres biologiques que sont la numération des cellules CD4 et la charge virale doivent être considérés (voir le tableau 4) ;
- un traitement antirétroviral avec au moins de la zidovudine doit être instauré afin de réduire la transmission mère-enfant, et ce, sans égard au décompte lymphocytaire ou à la charge virale ;
- lorsque le traitement est requis uniquement afin de prévenir la transmission mère-enfant, et plus particulièrement pour la femme avec une charge virale inférieure à 1000 copies/ml, il est possible d'envisager de retarder le début de la thérapie antirétrovirale après la dixième ou la douzième semaine de gestation afin d'éviter l'exposition du fœtus aux antirétroviraux durant le premier trimestre.

Une trithérapie composée de deux INTI (dont la zidovudine) et d'un IP (en général, le nelfinavir ou le saquinavir potentialisé) est recommandée. La zidovudine devrait aussi être offerte à la mère pendant le travail (par voie intraveineuse), et au nouveau-né pendant les six premières semaines de vie. Cette recommandation s'applique même en cas d'une résistance à la zidovudine avérée ou suspectée, car la zidovudine a un effet protecteur indépendant de son effet sur la charge virale²⁰⁰. Dans ces cas, d'autres médicaments devraient être ajoutés à la zidovudine dans le traitement prophylactique du nouveau-né.

Toutefois, l'éfavirenz ainsi que la combinaison d4T et ddl sont contre-indiqués. La névirapine doit être utilisée avec prudence et est contre-indiquée en présence d'une numération lymphocytaire CD4 supérieure à 250 cellules/ μ l chez la mère.

8.2 Les femmes sous thérapie antirétrovirale lorsqu'elles deviennent enceintes

Si une femme reçoit une thérapie antirétrovirale au moment où elle devient enceinte, cette thérapie doit être poursuivie. Si la mère abandonne la thérapie au cours du premier trimestre, l'administration de tous les antirétroviraux devrait être interrompue en même temps et reprise par la suite. Des recommandations particulières s'appliquent à l'interruption d'un régime comprenant un INNTI (voir section 10).

Les critères habituels de succès virologique sont utilisés pour évaluer l'efficacité du traitement antirétroviral. Par conséquent :

- si le traitement de la mère ne comporte pas de zidovudine, l'ajout de la zidovudine au traitement en cours ou le remplacement par la zidovudine d'un INTI déjà utilisé est conseillé, sauf en cas de contre-indication ;
- l'administration de zidovudine par voie intraveineuse durant le travail ainsi que le traitement du nouveau-né avec de la zidovudine orale devraient être assurés.

L'éfavirenz ainsi que la combinaison d4T et ddl sont contre-indiqués. La névirapine doit être utilisée avec prudence.

8.3 Les femmes enceintes non suivies et non traitées, ou dont le diagnostic de l'infection par le VIH a été tardif

Lorsque la prise en charge est tardive mais précède le début du travail, la charge virale doit être supprimée rapidement. Une trithérapie combinant deux INTI (AZT et 3TC) et un IP (potentialisé ou non potentialisé) est recommandée. L'administration de la zidovudine par voie intraveineuse à la mère durant le travail, et par voie orale au nouveau-né durant six semaines est recommandée.

8.4 Les femmes en travail n'ayant pas reçu de thérapie antirétrovirale

Les quatre possibilités thérapeutiques pour une femme en travail et non préalablement sous traitement antirétroviral sont les suivantes :

- administrer à la mère de la zidovudine par voie intraveineuse durant le travail et donner au nouveau-né de la zidovudine par voie orale pendant six semaines ;
- administrer à la mère de la zidovudine et une dose de lamivudine par voie orale durant le travail et donner au nouveau-né de la zidovudine et de la lamivudine par voie orale pendant une semaine ;
- administrer à la mère une dose de névirapine par voie orale au début du travail et donner au nouveau-né une dose de névirapine par voie orale dans les 48 premières heures de vie. Une sélection de la résistance aux INNTI a été associée à la prise d'une dose de névirapine chez les femmes enceintes, ce qui entraîne une efficacité moindre des traitements futurs. Certaines études ont montré que l'administration simultanée de zidovudine et de lamivudine par voie orale à la mère pour une période de trois à sept jours diminuait la sélection de résistance^{201, 202, 203, 204, 205} ;
- administrer à la mère une dose de névirapine additionnée à de la zidovudine par voie intraveineuse durant le travail, et donner au nouveau-né de la zidovudine par voie orale pendant six semaines.

8.5 Les nouveau-nés dont la mère n'a pas reçu de thérapie antirétrovirale

La zidovudine doit être administrée le plus rapidement possible à l'enfant né d'une mère non préalablement traitée durant la grossesse et en prénatal. Ce traitement sera donné dans les 6 à 12 heures suivant la naissance, avec ou sans autres antirétroviraux, pour une période de six semaines. Les données actuelles sont muettes sur le bénéfice que comporte l'ajout d'autres antirétroviraux à la zidovudine, mais cette option doit être considérée et cela surtout en présence d'un risque de résistance virale à la zidovudine chez la mère.

8.6 Les accouchements par césarienne

La césarienne élective avant la rupture des membranes et au début du travail a été associée dans certaines études^{193, 206, 207, 208} à une réduction de 50 % du risque de transmission verticale. Cependant, les césariennes pratiquées dans d'autres circonstances ne modifient pas le risque de transmission. De plus, d'autres études ne démontrent pas de bénéfices supplémentaires de la césarienne pour les femmes recevant une trithérapie efficace et ayant une charge virale inférieure à 1000 copies/ml au moment de l'accouchement.

La césarienne élective peut être indiquée dans les conditions suivantes :

- la mère infectée n'a pas reçu de soins prénataux ;
- la mère n'a pas reçu de traitement antirétroviral durant la grossesse ;
- le traitement antirétroviral n'a pas contrôlé la charge virale à la fin du troisième trimestre à moins de 1000 copies/ml.

Lorsqu'indiqué, l'accouchement par césarienne devrait être fait à la 38^e semaine afin de réduire le risque de transmission mère-enfant. Les risques d'un début de travail ou d'une rupture prématurée des membranes sont ainsi réduits. En outre, le traitement avec la zidovudine par voie intraveineuse débutera trois heures avant la césarienne, et sera administré par voie orale au nouveau-né durant six semaines.

9 L'échec thérapeutique

L'échec thérapeutique se définit selon des critères cliniques, virologiques et immunologiques. Il consiste en une réponse sous-optimale à la thérapie. Plusieurs facteurs peuvent l'expliquer :

- les intolérances ;
- la non-adhésion ;
- la toxicité médicamenteuse ;
- la puissance insuffisante du traitement.

Dans les essais cliniques, l'échec thérapeutique est défini par l'échec immuno-virologique, par tout changement de traitement (en raison d'une intolérance ou autre) et par une progression clinique sous traitement. L'échec virologique, tel que défini par différents groupes d'experts, équivaut à une charge virale supérieure à 400 copies/ml après 24 semaines ou détectable (supérieure à 50 copies/ml) après 48 semaines de traitement^{64, 209, 210, 211}. L'échec virologique est associé à une charge virale initiale élevée, à un nombre initial de CD4 peu élevé, à l'administration antérieure de traitements sous-optimaux et à une faible adhésion au traitement.

L'échec clinique est quant à lui défini comme une progression associée à l'infection par le VIH (tableau 1). Cependant, il ne comprend pas le syndrome de reconstitution immunitaire.

L'échec immunologique, enfin, correspond à l'absence de réponse immunitaire, telle que définie par la numération lymphocytaire CD4 ou par la détérioration immunitaire sous traitement. Bien qu'il soit plus difficile à cerner, certains experts le définissent par l'absence de remontée du décompte lymphocytaire CD4 par rapport au décompte initial au-delà de 25 à 50 cellules/ μ l supplémentaires, ou à un déclin de ce décompte sous thérapie.

9.1 Les réponses thérapeutiques discordantes

Chez certains patients, la réponse immunovirologique est discordante, en raison d'une suppression virologique et d'une non-réponse immunitaire, ou l'inverse. La prévalence de ce phénomène varie selon la définition utilisée, des auteurs rapportent jusqu'à 20 % des patients traités²¹². Aucune donnée clinique ne permet de faire des recommandations pour les cas de suppression virologique qui n'ont pas de réponse immune. Des auteurs ont constaté des réponses immunes sous-optimales :

- chez des patients recevant une combinaison de ténofovir et de didanosine²¹³ ;
- chez les sujets ayant reçu la zidovudine plutôt que l'abacavir dans l'essai CNA 30024⁷⁸.

Les patients âgés ou co-infectés par le VHC^{214, 215} pourraient aussi avoir une réponse immune sous-optimale.

Ces phénomènes demeurent en partie inexpliqués. Pour les patients dont la charge virale demeure détectable, mais dont les CD4 augmentent, il est recommandé de modifier le traitement pour viser la suppression virale lorsque c'est possible et ainsi, réduire la réplication et l'acquisition de résistance.

10 La modification des thérapies

La thérapie antirétrovirale peut être modifiée pour réduire ou prévenir des toxicités, faciliter l'adhésion ou améliorer le contrôle de la réplication virale en cas d'échec.

Chez les patients avirémiques, les toxicités ou les problèmes d'adhésion peuvent être pris en charge en interrompant le traitement ou en remplaçant le médicament cause de toxicité ou de difficultés d'adhésion. Le remplacement d'un médicament est appelé une substitution ou un transfert. Si la modification consiste principalement en une réduction du nombre de prises dans la posologie, il s'agit d'une simplification.

Chez les patients avec un échec virologique, la thérapie peut être modifiée pour améliorer le contrôle virologique. Il est parfois possible de simplement intensifier le traitement en cours mais, plus souvent, l'apparition de résistances nécessite une révision du traitement avec changement des médicaments. Cette stratégie s'appelle thérapie de relais.

10.1 Interruptions de traitements chez les patients ayant une charge virale indétectable

Jusqu'à présent, les interruptions de traitement chez les patients ayant une charge virale indétectable ont été étudiées pour stimuler l'immunité contre le VIH ou diminuer la durée d'exposition aux antirétroviraux, les effets indésirables ou les coûts des traitements.

Différentes stratégies d'interruption de traitement ont été étudiées chez les patients ayant une charge virale indétectable.

La première stratégie consiste à provoquer une immunostimulation en exposant le système immunitaire à la réplication virale pour de courtes périodes, au cours d'interruptions sériées. Cette stratégie a procuré des bénéfices à des patients qui ont commencé un traitement antirétroviral en phase aiguë de l'infection. Chez certains patients, le traitement antirétroviral a pu être interrompu pendant des périodes prolongées après quelques arrêts sériés de courte durée²¹⁶. Les mêmes bénéfices après des interruptions sériées n'ont pas été démontrés chez les patients dont le traitement a commencé en phase chronique de la maladie^{217, 218}.

Une autre stratégie consiste à interrompre les traitements de façon planifiée pour diminuer la toxicité des médicaments ou les coûts des traitements. Différents schémas d'interruption et de reprise des traitements ont été évalués, soit :

- des périodes d'arrêt et de reprise des traitements avec des durées fixes comme un traitement donné une semaine sur deux²¹⁹, un mois sur quatre²²⁰ ou deux mois sur quatre²²¹ ;
- des périodes d'arrêt et de reprise avec des durées variant en fonction de la numération lymphocytaire CD4 ou de la charge virale. Les traitements sont interrompus lorsque la numération lymphocytaire CD4 augmente au-delà d'une valeur prédéfinie et sont recommencés lorsque la numération lymphocytaire CD4 baisse en deçà d'une valeur seuil.

Généralement, dans les études à répartition aléatoire, la remontée de la numération lymphocytaire CD4 a été moins importante pour les groupes qui avaient connu des arrêts de traitement. Les arrêts de courte durée (une semaine) n'ont pas été efficaces et n'ont pas réduit les effets indésirables²²². Les études où les périodes d'arrêt et de reprise des traitements étaient déterminées par la numération lymphocytaire CD4 montrent que cette stratégie a permis de réduire la période totale du traitement d'environ 50 %^{223, 224} et qu'elle a été efficace pour contrôler certains effets secondaires. Cependant, dans les études sur les arrêts de traitement, trois problèmes sont apparus :

- des cas de résistance au traitement se sont produits à la suite de la période d'arrêt, et particulièrement après l'arrêt d'un INNTI^{224, 225, 226} ;
- de 3 à 10 %²²⁷ des personnes qui ont interrompu le traitement ont eu des symptômes semblables à ceux de la primo-infection par le VIH, et attribuables à la remontée rapide de la charge virale ;
- les études où le seuil de reprise de traitement avait été pré-établi à 250 CD4/ μ l montrent plus d'infections et de progression clinique vers le sida ou de décès dans les groupes interrompant les traitements^{228, 229}. Dans une étude où les seuils d'arrêt et de reprise de traitement avaient été pré-établis à 350 CD4/ μ l, le groupe où la thérapie a été interrompue n'a pas présenté plus de progression clinique de la maladie²²⁴.

Les arrêts de traitement semblent cependant sécuritaires dans les groupes de patients qui ont commencé une thérapie antirétrovirale au moment où la numération lymphocytaire était supérieure à 350 CD4/ μ l et qui ont maintenu leur niveau de numération lymphocytaire CD4 au-dessus de ce seuil durant le cours de leur maladie. Le nadir des CD4 est un prédicteur de la vitesse de chute des CD4 pendant l'arrêt d'un traitement²³⁰. Les patients qui ont déjà eu un nombre de CD4 inférieur à 200 connaîtront une baisse accélérée de leur numération lymphocytaire CD4 à l'arrêt du traitement. Ceux qui ont toujours eu plus de 350 CD4/ μ l peuvent interrompre le traitement pendant plus d'un an en moyenne sans avoir à le reprendre^{231, 232, 233}.

10.1.1 Interruption d'un INNTI

Au cours de l'arrêt d'un traitement antirétroviral, les médicaments avec une longue demi-vie et une faible barrière génotypique peuvent demeurer plus longtemps dans le plasma, ce qui entraîne une situation de monothérapie fonctionnelle pendant quelques jours et favorise la sélection de mutations de résistance²³⁴.

Ce phénomène a été constaté avec les INNTI dans les études d'arrêt de traitement^{220, 228, 229}. Il existe une variabilité de la demi-vie liée notamment à la génétique, phénomène qui influence l'élimination plasmatique de l'éfavirenz. Ainsi des concentrations détectables d'éfavirenz ont été constatées jusqu'à plus de 21 jours après l'arrêt du traitement. Ce phénomène pourrait être plus marqué chez les individus de race noire^{235, 236}.

Il n'existe pas d'études sur l'interruption sécuritaire des INNTI, mais le remplacement d'un INNTI par un IP potentialisé durant un mois avant l'arrêt planifié peut probablement prévenir la résistance aux INNTI. La potentialisation de l'IP vise à contrecarrer l'effet inducteur de l'éfavirenz sur le métabolisme des IP²³⁶. Des auteurs²³⁷ ont recommandé de continuer les INTI durant quelques jours après l'arrêt de l'INNTI, mais cette durée, qui pourrait être de 2 à 14 jours, n'est pas définie.

10.1.2 Recommandations pour les arrêts de traitement chez les patients ayant une charge virale indétectable

Les interruptions de traitement ne sont pas recommandées en pratique clinique (DII). Des données démontrent une progression clinique de la maladie au cours de l'interruption de traitement. Ces stratégies demeurent pour l'instant du domaine de la recherche.

Si le traitement doit être interrompu, il est plus sécuritaire de le faire chez les patients asymptomatiques, sans antécédents de maladies indicatrices du sida et dont le nadir de CD4 est supérieur à 350/μl (CIII). Ces patients devraient recevoir un suivi médical étroit durant la période d'interruption (BII).

Le traitement doit être repris avant que la numération lymphocytaire descende à 250/μl (BII). Le seuil sécuritaire de reprise de traitement demeure indéterminé, mais pourrait être de 350 CD4/μl.

Lorsqu'on planifie l'arrêt d'un INNTI, il est préférable de le remplacer par un IP actif potentialisé pour une durée d'un mois avant d'interrompre la thérapie (CIII).

10.2 Les transferts de traitement

10.2.1 La substitution des IP entre eux

Dans des essais, des IP ont été substitués entre eux afin de simplifier la posologie par le recours à une administration DIE ou biquotidienne^{104, 238} ou d'atténuer les effets secondaires^{239, 240}. Le remplacement du nelfinavir par l'atazanavir a réduit les valeurs lipidiques sanguines dans une cohorte prospective non contrôlée²⁴⁰. Dans une étude contrôlée réalisée auprès de patients avirémiques sans antécédents d'échec thérapeutique, le remplacement d'un IP par l'atazanavir a permis de réduire l'échec virologique et les effets secondaires, comparativement aux patients qui ont maintenu leur IP de départ²⁴¹.

10.2.2 La substitution des IP par l'éfavirenz, la névirapine ou l'abacavir

Les thérapies avec un IP et deux INTI sont souvent associées à l'hyperlipidémie, à la lipodystrophie ou à d'autres effets secondaires. Des IP plus anciens impliquent aussi des posologies plus contraignantes avec plusieurs prises quotidiennes, un nombre élevé de comprimés et des restrictions alimentaires. Pour ces raisons, des essais ont évalué le retrait d'IP en leur substituant un INNTI (éfavirenz ou névirapine) ou un INTI (abacavir). Lorsque la charge virale est sous le seuil de détection, la substitution d'un IP par l'éfavirenz ou la névirapine n'augmente pas le taux d'échecs virologiques^{242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252}. Toutefois, pour les patients chez qui une monothérapie ou une bithérapie antérieure à base d'INTI s'est soldée par un échec, la substitution d'un IP par l'abacavir peut provoquer une recrudescence de la virémie^{244, 245, 253}. Ce risque accru d'échec est attribuable à une exposition antérieure sous-optimale aux INTI. Il a aussi été constaté au cours des transferts d'un IP aux INNTI²⁴⁶.

Les substitutions d'un IP par l'abacavir ou la névirapine ont été accompagnées d'améliorations du bilan lipidique^{243, 245, 246, 247, 253, 254, 255}, mais une étude a montré que le traitement par des hypolipémiants était plus efficace que le transfert aux INNTI²⁴⁸. Des études sur le transfert d'un IP montrent que les manifestations morphologiques de la lipodystrophie ont persisté²⁵⁶. Les régimes simplifiés sont associés à une meilleure qualité de vie (évaluée par questionnaires)^{243, 247, 249} et à une meilleure adhésion^{242, 246, 250, 254}, sans que cela démontre une supériorité thérapeutique.

10.2.3 La substitution des INTI par l'abacavir ou le ténofovir

Les analogues de la thymidine comme la stavudine ou la zidovudine ont été associés à un risque plus élevé de lipoatrophie²⁵⁶.

Des études ont démontré qu'en présence de lipoatrophie, le remplacement d'un analogue de la thymidine (la stavudine, notamment) par l'abacavir augmentait la quantité de gras sous-cutané mesurée par DexaScan ou tomographie axiale^{257, 258, 259}. Chez une majorité de patients participant à un essai contrôlé, ces améliorations radiologiques ne se sont pas traduites par une amélioration cliniquement détectable²⁵⁷, et ce, même après plus de 104 semaines²⁶⁰. Des études plus récentes montrent que le transfert de la stavudine ou de la zidovudine au ténofovir, comme le transfert à l'abacavir, pourrait augmenter le gras sous-cutané appendiculaire ou tronculaire^{259, 261}.

10.2.4 Recommandations sur les transferts de traitement

Les transferts de traitement à des IP potentialisés peuvent simplifier les traitements ou atténuer certains effets secondaires (BII).

Le transfert d'un IP à l'atazanavir, à la névirapine ou à l'abacavir peut réduire les problèmes d'hyperlipidémie (CII).

Il faut éviter les transferts de traitement d'un IP vers l'abacavir s'il y a eu :

- échec antérieur (DII) ;
- résistance aux INTI acquise en primo-infection (DIII) ;
- exposition à une thérapie sous-optimale à base de monothérapie ou de bithérapie (DII).

Les mêmes précautions pourraient s'appliquer aux transferts à un INNTI (DII) ou à l'atazanavir (DIII), même si les données sont moins probantes.

Le transfert d'un analogue de la thymidine (AZT ou d4T) vers l'abacavir ou le ténofovir pourrait renverser partiellement (BII) ou prévenir (CIII) la lipoatrophie.

10.3 L'intensification de la thérapie

En matière d'intensification de la thérapie, les données sont parcellaires et cette stratégie n'est que rarement indiquée. Lorsqu'une thérapie antirétrovirale ne parvient pas tout à fait à diminuer la charge virale sous le seuil de détection ou lorsque celle-ci devient faiblement détectable, certains cliniciens tenteront d'intensifier la thérapie antirétrovirale sans modifier l'ensemble de la médication. Deux stratégies d'intensification ont été étudiées :

- l'augmentation de la concentration plasmatique d'un IP ;
- l'ajout d'un seul nouveau médicament, comme l'abacavir, la didanosine ou le ténofovir.

Ces deux stratégies d'intensification ne sont en général pas recommandées, car elles ne sont pas validées par des études à long terme.

La première stratégie consiste à exploiter l'inhibition du cytochrome P450 3A4 par le ritonavir. Elle vise l'augmentation des concentrations plasmatiques d'IP pour contrer un échec précoce²⁶². Peu d'études ont validé cette stratégie, mais elle s'est avérée bénéfique chez des sous-groupes de patients participant à des études sur dosage plasmatique^{13, 20, 21, 22, 23, 24, 263}.

Certains bénéfices ont été démontrés par l'ajout d'un médicament d'une classe à laquelle le patient était déjà exposé.

L'intensification avec le ténofovir dans les essais Gilead 902²⁶⁴ et 907²⁶⁵, a réduit la charge virale de 0,61 log₁₀ après 24 semaines. Par ailleurs l'intensification avec la didanosine, dans l'essai Jaguar²⁶⁶, a réduit la charge virale de 0,56 log₁₀ à quatre semaines et 31 % des sujets ont atteint une charge virale indétectable.

En cas d'échec virologique, le changement de thérapie devrait s'appuyer sur une nouvelle combinaison comprenant au moins deux médicaments auxquels le virus est encore sensible (BII).

Recommandations pour des stratégies d'intensification

L'intensification n'est pas une stratégie thérapeutique bien évaluée, et ne peut actuellement être recommandée. De plus, il est important d'éviter des stratégies d'intensification où un seul médicament d'une nouvelle classe serait ajouté au traitement en cours (DII).

10.4 Le changement de traitement en cas d'échec thérapeutique, ou thérapie de relais

L'échec virologique et la résistance virale touchent un certain nombre de patients durant le traitement de l'infection par le VIH. Des études récentes démontrent que l'incidence des échecs aux traitements a diminué depuis 2002, possiblement en raison du recours à des traitements simplifiés et mieux tolérés, et à une plus grande importance accordée à l'adhésion^{267, 268}. Les traitements antirétroviraux offerts après l'échec d'une thérapie antirétrovirale hautement active sont qualifiés de thérapie de seconde intention, ou thérapie de relais. L'expression « thérapie de sauvetage », utilisée par certains pour qualifier le traitement offert après une séquence de multiples échecs, est mal définie et ne fait pas l'unanimité.

Les études sur les thérapies de relais à la suite d'un échec ont été réalisées à partir de groupes hétérogènes. Les recommandations relatives à ces thérapies sont en général moins fortes que pour les traitements de première intention. Il est fortement conseillé de consulter un médecin expert pour la sélection des médicaments.

10.4.1 Démarche à suivre en cas d'échec virologique

Avant de modifier le traitement d'un patient à la suite d'un échec virologique, il faut tenter de déterminer la cause de cet échec. Celui-ci peut être imputable à plusieurs facteurs, soit :

- la sélection d'une souche résistante par le traitement ;
- des perturbations pharmacocinétiques ;
- un problème d'adhésion au traitement ;
- une combinaison des facteurs ci-dessus.

L'adhésion imparfaite provoque, de façon intermittente, une baisse de concentration des médicaments à un niveau sous-optimal, ce qui favorise la sélection de mutations de résistance. Le génotypage et le dosage plasmatique des IP et des INNTI permettront de choisir une thérapie de relais adéquate.

Le test de résistance génotypique doit toujours être interprété avec l'histoire des antécédents thérapeutiques. L'évaluation de l'échec doit donc tenir compte de toutes les thérapies antérieures, des résultats de tous les tests de génotypage passés par le patient et, parfois, du dosage plasmatique des inhibiteurs de la protéase et des INNTI. Des conseils au patient pour l'adhésion au traitement sont essentiels. L'objectif du traitement est toujours la suppression virale à moins de 50 copies avec l'utilisation d'au moins deux médicaments actifs.

Évaluation et conduite en cas d'échec virologique

- Confirmer l'échec par une seconde mesure de la charge virale.
- Déterminer le degré d'adhésion aux traitements.
- Évaluer au besoin le rôle des désordres pharmacocinétiques dans l'échec virologique par le dosage des IP et des INNTI*.
- Évaluer et interpréter la résistance du VIH aux médicaments à la lumière des thérapies antérieures et des résultats des tests de résistance.
- Déterminer les options thérapeutiques valables en tenant compte des régimes thérapeutiques antérieurs suivis par le patient et des toxicités qui se sont déjà manifestées.

* Selon les données disponibles actuellement, les dosages plasmatiques des INNTI sont surtout utiles dans les cas de toxicité médicamenteuse et d'interactions.

10.4.2 Échec à une thérapie composée uniquement d'INTI

Une thérapie composée uniquement d'INTI n'est pas suffisamment puissante. Elle est associée à un risque plus grand d'échec virologique. Peu d'études prospectives à répartition aléatoire évaluent les réponses à des traitements en cas d'échec à de tels régimes²⁶⁹. Ces données démontrent l'efficacité d'une combinaison d'IP et d'INTI auxquels le patient n'a pas déjà été exposé ou qui n'ont pas de résistance croisée. L'ajout d'INNTI au besoin²⁶⁹ peut être envisagé.

10.4.3 Échec à une thérapie antirétrovirale avec des INNTI

Peu d'études ont évalué l'efficacité des traitements administrés à la suite d'un échec à une première thérapie à base d'INNTI et d'INTI.

Des études rétrospectives montrent que l'échec d'un régime utilisant la delavirdine n'affaiblit pas la réponse à un traitement ultérieur avec des IP.

L'essai ACTG 384^{76, 77} a montré que le recours à deux nouveaux INTI et au nelfinavir ont été efficaces après des échecs à un premier régime contenant de l'éfavirenz.

10.4.4 Échec d'une thérapie antirétrovirale avec des IP

Plusieurs études portent sur les options de traitement pour les personnes qui ont subi l'échec d'une ou de plusieurs thérapies antirétrovirales puissantes composées d'inhibiteurs de la protéase.

10.4.4.1 Études rétrospectives et prospectives non comparatives

Plusieurs études portant sur un petit nombre de patients ont évalué le résultat de traitements amorcés après l'échec de thérapies composées d'IP et d'INTI. Sauf exception, le contrôle de la charge virale n'était pas comparable à celui constaté au cours d'un premier traitement aux IP^{64, 270, 271, 272, 273}.

Les facteurs associés à une meilleure réponse aux traitements de relais sont les suivants :

- une faible charge virale au moment de l'amorce de la thérapie de relais ;
- l'usage de nouveaux médicaments auxquels le virus est sensible, soit de la même classe, soit d'une nouvelle classe, comme les INNTI ;
- l'usage du nelfinavir en premier lieu, suivi de la combinaison du ritonavir et du saquinavir.

10.4.4.2 Études prospectives comparatives

Les études à répartition aléatoire ACTG 359²⁷⁴ et ACTG 398²⁷² ont comparé des thérapies de relais comprenant des IP et des INNTI chez des patients qui avaient connu des échecs avec des IP. Selon ces deux études, le recours aux INNTI avec un ou deux IP et des INTI donne des résultats acceptables.

Dans certains cas d'échec précoce à un premier régime d'IP, le recours à deux nouveaux INTI plus un INNTI peut aussi être une stratégie valable. C'est ce que démontre l'étude ACTG 384^{76, 77}, où l'éfavirenz et deux nouveaux INTI sont utilisés après un échec précoce au nelfinavir.

Des essais ont comparé les IP entre eux lorsqu'utilisés sans l'ajout d'une nouvelle classe de médicaments, comme les INNTI ou l'enfuvirtide, chez des patients avec au moins un échec virologique à un régime d'IP.

L'étude BMS 043¹¹⁵ démontre que l'atazanavir non potentialisé est moins efficace que le lopinavir potentialisé chez les patients expérimentés.

L'étude Context²⁷⁵ ne démontre pas que le fosamprénavir potentialisé est aussi efficace que le lopinavir potentialisé pour obtenir une baisse de la charge virale.

Dans l'étude MaxCmin 2¹⁰⁹, des résultats supérieurs sont notés avec le lopinavir potentialisé, comparativement au saquinavir potentialisé.

En revanche l'étude BMS 045²⁷⁶, réalisée avec des patients accusant un échec à au moins deux IP, conclut que l'atazanavir potentialisé est comparable au lopinavir potentialisé pour les patients avec peu de mutations conférant de la résistance sur la protéase.

La réponse aux thérapies de relais est inégale, mais elle est meilleure lorsqu'un IP potentialisé ou que la combinaison d'un IP potentialisé et d'un INNTI font partie du régime thérapeutique.

10.4.5 Échec aux trois classes d'antirétroviraux

Après plusieurs échecs virologiques, certains patients se retrouvent avec des virus résistant à la majorité des médicaments des trois classes d'antirétroviraux (INTI, INNTI et IP). Ce phénomène est confirmé par les tests de résistance génotypiques et phénotypiques.

Une nouvelle classe de médicaments, les inhibiteurs de fusion, est approuvée. Les essais TORO 1²⁷⁷ et TORO 2²⁷⁸ démontrent la supériorité d'un traitement basé sur au moins trois antirétroviraux choisis selon l'historique pharmacologique et les tests de résistance, auxquels on ajoute l'enfuvirtide (T-20), par rapport à un régime optimisé sans enfuvirtide. L'ajout de l'inhibiteur de la fusion combiné à au moins un autre antirétroviral auquel le virus du patient est sensible s'avère particulièrement efficace. Deux nouveaux IP potentialisés, le tipranavir²⁷⁹ et le darunavir²⁸⁰ (TMC-114), affichent un meilleur contrôle virologique comparativement à un IP potentialisé de contrôle. Dans les deux cas, l'efficacité du nouvel IP est accrue par l'ajout de l'enfuvirtide, si ce médicament n'avait pas été utilisé par le patient auparavant.

10.4.6 Interruptions stratégiques de traitement en cas d'échec aux traitements antirétroviraux

Chez les patients en échec thérapeutique, le recours aux interruptions stratégiques de traitement a aussi été étudié pour :

- observer la disparition des mutations conférant de la résistance envers les médicaments utilisés antérieurement ;
- obtenir une réponse clinique supérieure avec le traitement subséquent.

La majorité des études cliniques à répartition aléatoire ne démontrent aucun avantage immunitaire ou virologique à ce type d'intervention^{281, 282}. Certaines études rapportent même une accélération de la progression clinique^{281, 282}.

Chez des patients en échec thérapeutique avec la mutation M184V, un essai clinique à répartition aléatoire²⁸³ compare une interruption de tous les antirétroviraux avec le maintien de la lamivudine (3TC) en monothérapie. Cette dernière stratégie s'avère plus efficace pour maintenir une charge virale à un niveau inférieur et mieux contrôler le système immunitaire en raison d'un possible effet résiduel du 3TC ou d'une baisse de la capacité répliquative du virus attribuable à la persistance de la mutation M184V.

Recommandations pour des traitements de relais en cas d'échec

- Viser la suppression virale à moins de 50 copies avec l'utilisation d'au moins deux médicaments actifs dans le nouveau régime (BII) ; utiliser trois médicaments actifs lorsque c'est possible (BII).
- Éviter d'utiliser un médicament d'une nouvelle classe lorsque ce médicament apparaît comme le seul médicament actif du régime thérapeutique (DII), sauf si l'état du patient est sérieusement compromis à court terme (CIII).
- S'il faut utiliser des antirétroviraux dont l'activité antivirale est compromise, choisir des médicaments bien tolérés, avec une activité antivirale résiduelle ou diminuant la capacité virale répliquative (CIII).
- L'interruption de traitement n'est pas recommandée pour cette population (DII). Mais si le patient doit faire une pause thérapeutique et qu'il est porteur d'un virus avec une mutation de résistance M184V, il est préférable de conserver la lamivudine (3TC) en monothérapie, puisque cette stratégie pourrait avoir un effet favorable sur les paramètres virologiques et immunologiques (CII).
- Consulter au besoin un expert afin de vérifier l'accessibilité à de nouveaux médicaments par l'entremise d'essais cliniques ou de programmes d'accès compassionnel.

Traitements de relais à considérer en fonction du type d'échec	
Type d'échec	Traitement de relais
<i>Échec à un traitement de première intention</i>	
3 INTI	1 IP potentialisé (IP/r) et des INTI auxquels le virus est sensible (CII). 2 INTI ayant une activité résiduelle, 1 IP/r et 1 INNTI (CIII).
INTI + INNTI	1 IP/r ou 1 IP et des INTI auxquels le virus est sensible (CII).
INTI + IP ou IP/r	2 INTI + 1 IP/r sans résistance croisée y compris, au besoin, darunavir potentialisé ou tipranavir potentialisé pour les patients démontrant une résistance étendue aux autres IP (BII). 2 INTI actifs + 1 INNTI (CII). 2 INTI + 1 IP/r + 1 INNTI (CII).
<i>Autres échecs</i>	
INTI + IP + INNTI	2 INTI actifs + 1 IP/r sans résistance croisée y compris, au besoin, darunavir potentialisé ou tipranavir potentialisé pour les patients démontrant une résistance étendue aux autres IP (BII). Enfurvitide + 1IP/r + INTI (BII). Enfurvitide + INTI + darunavir potentialisé ou tipranavir potentialisé pour les patients démontrant une résistance étendue aux autres IP (BII). Utiliser au besoin des médicaments de recherche pour construire un régime thérapeutique actif (CIII).

11 L'adhésion au traitement

L'adhésion à la thérapie antirétrovirale est étroitement associée au contrôle virologique alors que la non-adhésion est un prédicteur de la résistance aux antirétroviraux, de la progression de la maladie et de l'augmentation de la morbidité et de la mortalité^{284, 285, 286, 287, 288}.

Il a été démontré, au début des années 2000, qu'une adhésion inférieure à 95 % et (mesurée par des bouteilles à mémoire électronique) était associée à une suppression virologique incomplète²⁸⁵. Des études récentes basées sur des régimes plus puissants (comprenant des INNTI et des IP potentialisés) montrent des corrélations de niveaux d'adhésion différents associés à la suppression de la charge virale selon les régimes et les classes d'antirétroviraux^{289, 290, 291, 292}. Les profils de non-adhésion influenceraient aussi différemment l'échec virologique.

Des barrières à l'adhésion au traitement sont rapportées. Ce sont :

- des facteurs inhérents au patient :
 - l'abus de drogues ou d'alcool, les maladies psychiatriques, particulièrement la dépression, la détresse psychosociale^{293, 294} ;
- des facteurs associés à la médication :
 - le coût, les effets secondaires, la complexité du traitement, la peur des changements morphologiques^{295, 296, 297, 298} ;
- des facteurs propres à la maladie :
 - la progression de la maladie, dont les répercussions peuvent entraîner une diminution de l'adhésion et les complications de la maladie (infections opportunistes), qui amènent certains patients à devenir plus adhérents^{296, 297}.

Plusieurs types d'interventions sont nécessaires pour évaluer et favoriser l'adhésion. Des stratégies éducatives, comportementales et affectives sont recommandées. La combinaison des trois types de stratégies donne de meilleurs résultats.

La **stratégie éducative** vise à améliorer les connaissances sur la thérapie antirétrovirale. Plusieurs études montrent que de meilleures connaissances du patient contribuent grandement au succès de la thérapie. L'adhésion requiert avant tout la collaboration du patient à l'élaboration et à l'ajustement de son plan thérapeutique. L'enseignement doit commencer bien avant l'instauration de la thérapie, par l'information sur les options thérapeutiques, les effets indésirables, la gestion de ces effets, l'adhésion requise ainsi que les objectifs à atteindre. Il faut amorcer le traitement lorsque le patient est prêt et qu'il comprend l'importance de son adhésion et les effets secondaires.

La **stratégie comportementale** permet au patient de développer des habiletés pour adhérer au plan thérapeutique. Pour améliorer la prise des médicaments, il est possible de suggérer de les prendre en même temps qu'une activité routinière de la vie quotidienne (ex. : au moment du brossage des dents) ou encore d'utiliser un avertisseur sonore. La connaissance des effets indésirables rend le patient vigilant dès l'apparition de symptômes et permet un traitement rapide²⁹⁶. L'adhésion à long terme est facilitée par des schémas thérapeutiques simples à base de posologies DIE ou biquotidiennes et un nombre minimal de comprimés²⁹⁹.

La **stratégie affective** vise à élargir le réseau de soutien du patient. Outre la contribution de tous les membres de l'équipe médicale, il faut inciter le patient à rechercher un soutien dans le réseau social – amis, famille ou groupes d'entraide – afin de combattre la solitude et l'anxiété. Lorsque le patient évolue dans un environnement qui ne lui est pas favorable, ou que l'accessibilité aux soins est difficile, le travail de l'équipe médicale devient particulièrement important³⁰⁰. Différents outils sont utilisés avec succès pour faciliter l'accès aux soins³⁰¹. La qualité de la relation entre le médecin, son équipe et le patient influence positivement l'adhésion^{302, 303}.

L'adhésion est difficile à évaluer^{304, 305, 306} et il n'existe pas de grille standard pour l'évaluer cliniquement. Toutefois, les questionnaires au patient (dont un conçu au Québec³⁰⁷) possèdent une bonne valeur prédictive et sont souvent utilisés. Durant le questionnaire, il est important de ne pas poser de jugement préalable. Un préambule reconnaissant la difficulté de l'adhésion favorise la collaboration du patient. En ce qui concerne le profil, les patients se définissant comme non adhérents le sont réellement, et les patients capables d'autocritique sont ceux dont l'adhésion peut être le plus facilement améliorée³⁰⁶. Il est instructif d'évaluer l'adhésion durant une période donnée avec des questions sur le nom et la posologie des médicaments ainsi que sur leur prise durant les vacances ou la fin de semaine. Les cliniciens peuvent aussi s'aider de certains paramètres biologiques du dosage plasmatique des médicaments ou par la vérification des renouvellements d'ordonnances à la pharmacie, mais dans ce dernier cas, rien ne garantit que les médicaments soient pris. Une autre technique consiste à demander au patient d'identifier sa médication, car il existe une corrélation entre le niveau d'adhésion et la capacité du patient à reconnaître ses médicaments³⁰⁶.

12 Les complications métaboliques des antirétroviraux

Une incidence croissante de réactions adverses inattendues, et associées à l'utilisation prolongée des traitements antirétroviraux, a été relevée.

Le syndrome de la lipodystrophie, qui représente peut-être un groupe de syndromes, est à la fois complexe et polymorphe. Il se caractérise par des modifications de l'aspect physique ou des complications métaboliques. Les changements physiques consistent en l'accumulation de graisse (augmentation de la taille abdominale, dépôts de graisse aux seins, bosse de bison, lipomatose) ou en une perte du tissu graisseux (lipotrophie, surtout aux bras, aux cuisses, au visage et aux fesses).

Les troubles métaboliques les plus fréquemment signalés se rapportent aux lipides (augmentation des triglycérides et du cholestérol) et aux glucides (élévation de la glycémie, du peptide-C et de l'insuline, intolérance aux glucides, diabète, etc.).

Des manifestations telles que l'élévation de l'acide lactique et parfois de l'acidose lactique, de la stéatose hépatique, de l'ostéopénie ou de l'ostéoporose pourraient faire partie de ce syndrome. Bien qu'ils aient été signalés dans quelques cas avant l'utilisation des trithérapies, les complications métaboliques et les changements physiques sont constatés de plus en plus souvent depuis qu'on a commencé à utiliser des inhibiteurs de la protéase. Les manifestations de la perte graisseuse du visage et des membres semblent surtout associées à l'usage des analogues de la thymidine (d4T et AZT). La prévalence de ces complications et de ces changements peut atteindre 80 % des personnes traitées. Il est possible que ces complications augmentent les risques de mortalité cardiovasculaire parmi les patients sous thérapie antirétrovirale. Plusieurs facteurs sont associés à ces complications :

- certaines caractéristiques de l'infection par le VIH (durée, charge virale) ;
- l'âge du patient ;
- le poids du patient ;
- le régime thérapeutique suivi et sa durée.

Les mécanismes des complications sont partiellement connus et semblent avoir un lien avec la toxicité mitochondriale. Des cytokines et autres organelles cellulaires, ainsi que l'expression de plusieurs gènes peuvent aussi être en cause. (Pour plus d'information, voir le guide sur la lipodystrophie pour les professionnels de la santé du Québec²⁵⁶).

13 Les interactions médicamenteuses

Plusieurs antirétroviraux peuvent être captés par les cytochromes P450 (CYP450) ou la glycoprotéine P (P-gp), qui sont des mécanismes de défense de l'hôte. Certains de ces antirétroviraux sont inducteurs ou inhibiteurs (parfois même les deux à la fois) de ces mécanismes. Par conséquent, de nombreuses interactions médicamenteuses sont possibles. Il est important de les détecter afin d'éviter des concentrations sous et supra-thérapeutiques pouvant diminuer l'efficacité de la thérapie antirétrovirale ou de la thérapie concomitante et causer des effets indésirables et toxiques³⁰⁸.

13.1 Mécanismes

Les interactions médicamenteuses sont de deux types.

- Les interactions pharmacodynamiques : des effets additifs, synergiques ou antagonistes se produisent sans modification des concentrations plasmatiques, entraînant ainsi une altération de l'action du médicament ou une toxicité.
- Les interactions pharmacocinétiques : un médicament modifie l'absorption, la distribution, le métabolisme ou l'excrétion d'un autre médicament. Une diminution ou une augmentation de la surface sous la courbe (SSC) du médicament sera donc constatée. La SSC et la concentration minimale (Cmin) sont les principaux paramètres pharmacocinétiques utilisés pour évaluer l'efficacité, tandis que la concentration maximale (Cmax) permet d'évaluer l'innocuité d'un agent antirétroviral. Un changement de 25 % ou plus de la SSC est généralement considéré comme significatif. Il importe de maintenir une concentration minimale d'antirétroviral dans le sang afin d'éviter la réplication du virus. Pour ce faire, les intervalles prescrits entre chaque dose doivent être respectés.

Les interactions pharmacocinétiques, de nature métabolique, sont les plus fréquentes. Elles se produisent au niveau de la conjugaison, au niveau des protéines de transport telles que la P-gp, ou au niveau des enzymes comme les CYP450. L'induction enzymatique réfère à une augmentation de l'activité des enzymes hépatiques. Ce phénomène met de 10 à 14 jours avant d'atteindre un état d'équilibre. L'induction enzymatique entraîne une diminution de la SSC des substrats métabolisés pouvant réduire leur efficacité. À l'inverse, l'inhibition des enzymes du CYP450 se fait en général par compétition³⁰⁹. Ce phénomène est donc instantané et dépend habituellement de la concentration de la molécule inhibitrice. Une augmentation de la SSC des médicaments augmente le risque de toxicité.

13.2 Analyse des interactions

Avant d'analyser les interactions, il est important de retracer l'histoire médicamenteuse complète (médication prescrite, médicaments sans ordonnance, produits naturels, substances psychotropes). Pour prédire une interaction, la démarche systématique nécessite de déterminer les voies métaboliques et l'influence de protéines de transfert telles que la P-gp pour chacun des médicaments. Il faut déterminer si ces médicaments ont un effet inducteur ou inhibiteur. Plusieurs facteurs sont à considérer, soit :

- les différentes voies métaboliques ;
- l'élimination rénale ;
- les métabolites actifs ou non ;
- les autres conditions médicales ;
- l'index thérapeutique du médicament en cause ;
- la puissance de l'interaction ;
- la durée du traitement.

Il est important, aussi, de vérifier si des études pharmacocinétiques et cliniques confirment l'interaction. Enfin, il faut obtenir des conseils sur les ajustements de doses, les solutions de rechange ou le suivi à effectuer. Les références de pointe régulièrement mises à jour doivent être consultées.

13.3 La potentialisation

La potentialisation (*PI boosting*) consiste en l'utilisation du ritonavir aux doses de 100 ou 200 mg, pris avec un autre IP. Le ritonavir n'est pas thérapeutique à ces doses, mais son effet inhibiteur sur le CYP3A4 et la P-gp permet d'augmenter les concentrations de l'autre IP et de réduire les variations interindividuelles³¹⁰. Cela se traduit par une meilleure efficacité et, dans certains cas, par moins de prises quotidiennes. Toutefois, l'effet puissant du ritonavir sur le CYP3A4 nécessite souvent un ajustement de la posologie de la médication concomitante.

13.4 Les produits naturels et les drogues illicites

Plusieurs produits naturels peuvent interagir avec les antirétroviraux³¹¹. Le millepertuis³¹² et le chardon-marie ont entraîné une diminution des concentrations plasmatiques d'indinavir non potentialisé chez des volontaires sains³¹³. Les suppléments d'ail ont entraîné une diminution des concentrations plasmatiques de saquinavir non potentialisé chez des volontaires sains³¹⁴. L'échinacée a un effet inducteur sur le CYP3A4, ce qui diminue l'efficacité de l'IP³¹⁵. Il est recommandé d'éviter ces quatre produits avec la prise

d'un IP. Peu d'autres produits naturels ont fait l'objet d'études quant à leurs interactions avec les antirétroviraux, et la prudence est donc de mise. Le site (payant) www.naturaldatabase.com présente l'information la mieux documentée sur les produits naturels tandis que le site www.catie.ca/supple-f.nsf présente de l'information accessible aux patients.

Les IP et les INNTI peuvent accroître la toxicité de certaines drogues illicites³⁰⁸. Les drogues suivantes doivent être évitées, en raison du risque accru de rhabdomyolyse ou de dépression respiratoire :

- GHB ;
- Kétamine ;
- MDMA (ecstasy) ;
- méthamphétamine (crystal meth) ;
- phencyclidine (PCP) ;
- LSD.

13.5 Références

Les tableaux 9 à 12 du guide résument les principales interactions constatées avec les antirétroviraux. Les informations principales utilisées pour bâtir ces tableaux se trouvent sur les sites Internet ci-dessous :

- www.guidetherapeutiquevih.com
- www.hiv-druginteractions.org
- www.tthivclinic.com/interact_tables.html

Les interactions avec trois médicaments ne figurent pas dans ces tableaux, mais se trouvent elles aussi dans les sites donnés en référence. De même, les tableaux 9 à 12 ne font pas état des interactions majeures avec la chimiothérapie anticancéreuse et avec les immunosuppresseurs car elles sont complexes, difficiles à prévoir et nécessitent une consultation avec un expert.

Les doses ajustées n'ont généralement pas fait l'objet d'études d'efficacité. Certaines recommandations d'ajustement de doses ne font pas partie des monographies des différents médicaments. Il faut donc être prudent dans l'ajustement des doses, utiliser au besoin le dosage plasmatique et consulter un expert.

Tableau 1. Classification de l'infection par le VIH

Numération lymphocytaire (cellules/ μ l)	A Asymptomatique LGP*	B Infection symptomatique (excluant C)	C SIDA
≥ 500	A1	B1	C1
200 à 499	A2	B2	C2
< 200	A3	B3	C3
Principales affections cliniques associées			
		<p>Candidose oropharyngée</p> <p>Candidose vulvo-vaginale persistante, fréquente ou réfractaire</p> <p>Leucoplasie chevelue de la langue</p> <p>Dysplasie cervicale modérée à grave ou carcinome in situ du col</p> <p>Zona (plus de 1 dermatome récurrent)</p> <p>Neuropathie périphérique</p> <p>Symptômes constitutionnels : fièvre (> 38,5 °C) ou diarrhée durant plus de 1 mois</p> <p>Angiomatose bacillaire</p> <p>Listeriose</p> <p>Purpura thrombocytopénique idiopathique</p> <p>Salpingite compliquée d'abcès tubo-ovariens</p>	<p>Pneumonie à <i>Pneumocystis jiroveci</i></p> <p>Candidose œsophagienne</p> <p>Candidose trachéale, bronchique ou pulmonaire</p> <p>Rétinite à cytomégalo virus (CMV)</p> <p>Infection à CMV (autre qu'hépatique, splénique ou ganglionnaire)</p> <p>Toxoplasmose cérébrale</p> <p><i>Herpes simplex</i> : ulcères chroniques (> 1 mois), bronchiques, pulmonaires ou œsophagiens</p> <p>Cancer invasif du col</p> <p>Pneumonie récidivante (2 épisodes ou plus en 12 mois)</p> <p>Sarcome de Kaposi</p> <p>Infection à <i>mycobacterium avium</i> ou <i>kansasii</i> (disséminée ou extra-pulmonaire)</p> <p>Cryptosporidiose intestinale chronique (> 1 mois)</p> <p>Isosporidiose intestinale chronique (> 1 mois)</p> <p>Syndrome cachectique dû au VIH</p> <p>Cryptococcose extra-pulmonaire</p> <p>Histoplasmose (disséminée ou extra-pulmonaire)</p> <p>Lymphome immunoblastique</p> <p>Lymphome cérébral primaire</p> <p>Lymphome de Burkitt</p> <p>Leuco-encéphalopathie multifocale progressive</p> <p>Septicémie à salmonella récidivante</p> <p><i>Mycobacterium tuberculosis</i> (pulmonaire ou extrapulmonaire)</p> <p>Coccidioïdomycose disséminée ou extrapulmonaire</p> <p>Encéphalopathie liée au VIH</p> <p>Tuberculose pulmonaire</p>

* LGP : lymphadénopathie généralisée persistante.

Tableau 2. Risque de développer le sida en fonction des CD4 et de la charge virale à six mois

CD4 (cellules/ μ l)	Charge virale (copies/ml)	Risque de développer le sida à six mois (%)
≤ 200	≤ 10 000	4,9 %
	10 001-29 999	12,7 %
	30 000-99 999	17,7 %
	≥ 100 000	22,4 %
201-349	≤ 10 000	0,5 %
	10 001-29 000	1,6 %
	30 000-99 000	3,2 %
	≥ 100 000	4,7 %
≥ 350	≤ 10 000	0,2 %
	10 001-29 000	0,5 %
	30 000-99 000	0,9 %
	≥ 100 000	2,2 %

Tableau 3. Indications relatives au test de mesure de la charge virale pour les adultes infectés par le VIH

Indication	Fréquence
Évaluation initiale d'une personne infectée non traitée	Deux valeurs de base
Évaluation subséquente d'une personne non traitée ou dont la thérapie a été modifiée	Tous les trois ou quatre mois, si la situation l'exige Tous les six mois, si la situation est stable
Personne nouvellement traitée ou dont la thérapie a été modifiée	De quatre à huit semaines après le début ou après la modification de la thérapie
Personne traitée	Tous les trois ou quatre mois selon la situation
Femme enceinte	Une valeur chaque trimestre (la dernière valeur au moment le plus près possible de l'accouchement)

Tableau 4. Moment préconisé pour amorcer une thérapie antirétrovirale chez un patient asymptomatique en fonction de la numération lymphocytaire et de la charge virale

Decompte des CD4 (cellules/ μ l)	Recommandation pour le traitement
≤ 200	Amorcer
Entre 201 et 349	Considérer*
≥ 350	Retarder**

* Plus la numération lymphocytaire est près de 200, plus forte est la recommandation de traiter, particulièrement si la charge virale est élevée ($> 100\ 000$ copies/ml) ou s'il y a chute rapide du décompte lymphocytaire (> 100 cellules/ μ l/année).

** Considérer le traitement pour les patients avec une charge virale élevée ($> 100\ 000$) ou une cinétique de chute rapide des CD4. Les patients chez qui le traitement est instauré plus précocement pourraient obtenir une numération normale de cellules de CD4 dans une plus grande proportion et avoir moins d'effets indésirables.

Tableau 5. Recommandations pour le choix des agents dans le traitement antirétroviral de première intention de l'infection par le VIH

Les régimes à base de trois INTI sont soulignés (en A) afin de ne pas complexifier le tableau. Les médicaments sont présentés par classe et en ordre alphabétique.

	Colonne A	Colonne B
Combinaisons préconisées	<ul style="list-style-type: none"> Abacavir + lamivudine (A II) Ténofovir DF + lamivudine/emtricitabine* (AII) Zidovudine** + lamivudine (AII) 	<ul style="list-style-type: none"> Éfavirenz*** (AII) Fosamprenavir/r BID (AII) Lopinavir/r (AII)
Solutions de rechange	<ul style="list-style-type: none"> Didanosine + lamivudine/emtricitabine* (CII) Stavudine + lamivudine (CII) 	<ul style="list-style-type: none"> Névirapine**** (BII) Atazanavir (BII) Atazanavir/r***** (A III) Fosamprenavir/r DIE (BII) Indinavir/r (CII) Nelfinavir (CII) Saquinavir/r (CII)
Non recommandées	<ul style="list-style-type: none"> Stavudine + didanosine (DII) <u>Zidovudine + lamivudine + abacavir (DII)</u> 	<ul style="list-style-type: none"> Delavirdine (DII) Indinavir (DIII) Ritonavir (DIII) Saquinavir (DIII)
Contre-indiquées	<ul style="list-style-type: none"> Lamivudine + emtricitabine (EIII) Ténofovir DF + didanosine (avec INNTI) (EII)***** <u>Ténofovir DF + abacavir + lamivudine (EII)</u> <u>Ténofovir DF + didanosine + lamivudine (EII)</u> Zidovudine + stavudine (EII) 	

* La lamivudine et l'emtricitabine sont interchangeable car leur structure moléculaire, leurs mécanismes d'action et leur profil de résistance sont similaires.

** L'usage de la zidovudine a été associé à un plus grand risque de lipoatrophie que les autres INTI préconisés.

*** Les femmes en âge de procréer devraient utiliser un moyen contraceptif efficace.

**** La névirapine est considérée comme une solution de rechange pour les femmes avec des CD4 < 250 cellules/μl et les hommes avec des CD4 < 400 cellules/μl. La névirapine ne devrait pas être administrée aux individus avec des CD4 plus élevés, sauf si les bénéfices surpassent nettement les risques (DI).

***** Si utilisé avec du ténofovir DF, l'atazanavir doit toujours être potentialisé avec du ritonavir.

***** Il n'y a pas de données permettant de se prononcer sur le traitement de fond ténofovir DF + didanosine avec un inhibiteur de la protéase.

Tableau 6. Avantages et désavantages des différentes combinaisons d'antirétroviraux

Combinaisons	Avantages	Désavantages
2 INTI + 1 IP	<ul style="list-style-type: none"> • Efficacité prouvée tant sur le plan virologique (maintien d'une charge virale indétectable sur une période prolongée) que sur les plans immunologique (restauration immunitaire suffisante pour prévenir les manifestations et la progression de la maladie) et clinique (réduction de la morbidité liée au VIH) • Expérience prolongée avec cette combinaison • Action antivirale sur deux cibles virales différentes 	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement complexe avec un nombre élevé de prises et de comprimés dans certains cas • Effets secondaires fréquents • Toxicité à long terme • En cas d'échec, risque de résistance à l'ensemble des IP
2 INTI + IP/r	<ul style="list-style-type: none"> • Puissance de cette combinaison • Diminution du nombre de prises par jour et diminution des contraintes alimentaires se traduisant par une meilleure adhésion au traitement 	<ul style="list-style-type: none"> • Effets secondaires fréquents • Toxicité à long terme • Interactions médicamenteuses
2 INTI + 1 NNTI	<ul style="list-style-type: none"> • Efficacité comparable ou supérieure aux trithérapies avec IP ou IP/r sur les plans virologique et immunologique • Schéma thérapeutique simplifié • Possibilité de retarder le recours aux IP 	<ul style="list-style-type: none"> • Cible unique de l'action antivirale, la transcriptase inverse • Risque de résistance croisée à l'ensemble des INNTI
3 INTI	<ul style="list-style-type: none"> • Possibilité de retarder le recours aux INNTI et aux IP • Schéma thérapeutique simplifié • Bonne tolérance 	<ul style="list-style-type: none"> • Cible unique de l'action antivirale • Efficacité moindre • En cas d'échec, le risque de multirésistance aux INTI peut compromettre l'utilisation ultérieure de cette classe de médicaments • Risque d'hypersensibilité avec l'abacavir • Toxicité à long terme (toxicité mitochondriale)

Tableau 7. Résultats d'essais cliniques de thérapies antirétrovirales de première intention (avec un suivi de 48 semaines, sauf indications contraires)

ACTG 384^{76, 77}

Bras	Régime	N	CD4 médian	CV médiane	Probabilité de ne pas développer un échec au premier régime* **	Nbre de sujets ayant un échec relié à la toxicité*	Commentaires et conclusions
A	d4T + ddl + EFV	155	273	5,0 log10	55 %	20	Aucun bénéfice supplémentaire à un régime à 4 ARV comparativement au régime AZT + 3TC + EFV. La meilleure combinaison semble être AZT + 3TC + EFV.
B	d4T + ddl + NFV	155	264	5,0 log10	50 %	19	
C	AZT + 3TC + EFV	155	272	4,9 log10	80 %	11	
D	AZT + 3TC + NFV	155	307	4,9 log10	57 %	3	
E	d4T + ddl + NFV + EFV	178	274	5,1 log10	68 %	23	
F	AZT + 3TC + NFV + EFV	182	279	4,9 log10	77 %	12	

* Échec = échec virologique ou toxicité menant à l'arrêt du premier régime.

** N'importe quand durant le suivi.

CNA 30024⁷⁸

Bras	Régime	N	CD4 médian	CV médiane	% Sujets ARN VIH < 400 (ITT***)	% Sujets ARN VIH < 50 (ITT)	Arrêts dus à la toxicité (%)	Commentaires et conclusions
A	ABC + 3TC + EFV	324	267	4,81 log10	74	70	14	Le traitement de fond ABC + 3TC n'est pas inférieur à AZT + 3TC.
B	AZT + 3TC + EFV	325	258	4,76 log10	71	69	18	

*** Intention de traiter : échec thérapeutique défini comme comprenant l'échec virologique et une toxicité menant à l'arrêt du traitement à l'étude.

ABCDE : 96 semaines⁷⁹

Bras	Régime	N	CD4 moyen	CV moyenne	% Sujets ARN VIH < 400 (ITT)	% Sujets ARN VIH < 50 (ITT)	Arrêts dus à la toxicité (%)	Commentaires et conclusions
A	ABC + 3TC + EFV	115	203	4,94 log10	ND****	60,9	17,4	Le traitement de fond ABC + 3TC semble plus efficace que celui de d4T + 3TC en raison des interruptions dues à la lipotrophie. Étude ouverte.
B	d4T + 3TC + EFV	122	223	4,92 log10	ND	47,5	27	

**** Non disponible

CNA30021 (ZODIAC)^{80, 81}

Bras	Régime	N	CD4 médian	CV médiane	% Sujets ARN VIH < 400 (ITT)	% Sujets ARN VIH < 50 (ITT)	Arrêts dus à la toxicité (%)	Commentaires et conclusions
A	ABC 600 mg DIE + 3TC + EFV	384	264	4,91 log10	ND	66	15	ABC 600 mg DIE est aussi efficace que ABC 300 mg BID. Il semble que les syndromes d'hypersensibilité soient plus importants avec ABC 600 mg DIE.
B	ABC 300 mg BID + 3TC + EFV	386	259	4,87 log10	ND	68	16	

GILEAD 903 : 144 semaines⁸²

Bras	Régime	N	CD4 moyen	CV moyenne	% Sujets ARN VIH < 400 (ITT)	% Sujets ARN VIH < 50 (ITT)	Arrêts dus à la toxicité (%)	Commentaires et conclusions
A	TDF + 3TC + EFV	299	276	4,91 log10	70,6	67,9	ND	TDF est aussi efficace que d4T. d4T est associé à plus de toxicité que TDF.
B	d4T + 3TC + EFV	301	283	4,91 log10	64,1	62,5	ND	

GILEAD 934⁸³

Bras	Régime	N	CD4 médian	CV médiane	% Sujets ARN VIH < 400 (ITT)	% Sujets ARN VIH < 50 (ITT)	Arrêts dus à la toxicité (%)	Commentaires et conclusions
A	TDF + FTC + EFV	255	233	5,0 log10	84	80	4	TDF + FTC est plus efficace que AZT/3TC. Plus de toxicité hématologique avec AZT/3TC.
B	AZT/3TC + EFV	254	241	5,0 log10	73	70	9	

Étude 418⁸⁵

Bras	Régime	N	CD4 médian	CV médiane	% Sujets ARN VIH < 400 (ITT)	% Sujets ARN VIH < 50 (ITT)	Arrêts dus à la toxicité (%)	Commentaires et conclusions
A	TDF + FTC + LPV/r DIE	115	214	4,8 log10	ND	70	12	L'efficacité du LPV/r DIE est similaire à celle du LPV/r BID. Le LPV/r peut être administré DIE chez les patients naïfs. Le traitement de fond TDF + FTC peut être utilisé avec le LPV/r.
B	TDF + FTC + LPV/r BID	75	232	4,6 log10	ND	64	8	

FTC-301A⁸⁸

Bras	Régime	N	CD4 moyen	CV médiane	% Sujets ARN VIH < 400 (ITT)	% Sujets ARN VIH < 50 (ITT)	Arrêts dus à la toxicité (%)	Commentaires et conclusions
A	FTC + ddl + EFV	286	312	4,8 log10	81	78	7	Le FTC est supérieur à la d4T lorsque combiné à ddl et EFV. La d4T est associée à une plus grande toxicité que le FTC.
B	d4T + ddl + EFV	285	324	4,8 log10	68	59	15	

2NN⁹⁸

Bras	Régime	N	CD4 médian	CV médiane	% Sujets ARN VIH < 50 (ITT)	Arrêts dus à la toxicité (%)	Commentaires et conclusions
A	d4T + 3TC + NVP DIE	220	200	4,7 log10	70	24	Le seul groupe statistiquement moins efficace est le bras D. Pas de différences d'efficacité clairement démontrées entre NVP (BID ou DIE) et EFV. EFV + NVP moins efficace en raison de la toxicité élevée. Plus d'hépatotoxicité avec NVP qu'avec EFV.
B	d4T + 3TC + NVP BID	387	170	4,7 log10	65	21	
C	d4T + 3TC + EFV	400	190	4,7 log10	70	16	
D	d4T + 3TC + EFV + NVP	209	190	4,7 log10	63	30	

ATLANTIC¹⁰⁰

Bras	Régime	N	CD4 médian	CV médiane	% Sujets ARN VIH < 500 (ITT)	% Sujets ARN VIH < 50 (ITT)	Arrêts dus à la toxicité (%)	Commentaires et conclusions
A	d4T + ddl + IDV	100	417	4,3 log10	57	55	5	Le régime d4T + ddl + 3TC est inférieur aux régimes à base de NVP ou d'IDV pour le critère CV < 50 copies/ml.
B	d4T + ddl + NVP	89	394	4,3 log10	58	54	7	
C	d4T + ddl + 3TC	109	396	4,2 log10	59	46	6	

COMBINE¹⁰¹

Bras	Régime	N	CD4 moyen	CV moyenne	% Sujets ARN VIH < 200 (ITT)	% Sujets ARN VIH < 20 (ITT)	Arrêts dus à la toxicité (%)	Commentaires et conclusions
A	AZT/3TC + NFV	70	347	5,21 log10	60	50	21	La NVP est au moins aussi efficace que le NFV lorsque combiné au CBV.
B	AZT/3TC + NVP	72	378	5,07 log10	75	65	25	

M98-863^{106, 107}

Bras	Régime	N	CD4 moyen	CV moyenne	% Sujets ARN VIH < 400 (ITT)	% Sujets ARN VIH < 50 (ITT)	Arrêts dus à la toxicité (%)	Commentaires et conclusions
A	d4T + 3TC + LPV/r	326	260	4,89 log10	75	67	3,4	Le LPV/r est supérieur au NFV lorsque combiné au traitement de fond d4T + 3TC.
B	d4T + 3TC + NFV	327	258	4,2 log10	63	52	3,7	

AI424-007³¹⁶

Bras	Régime	N	CD4 moyen	CV moyenne	% Sujets ARN VIH < 400 (ITT)	% Sujets ARN VIH < 50 (ITT)	Arrêts dus à la toxicité (%)	Commentaires et conclusions
A	d4T + ddl + ATV 400 mg*	103	357	4,65 log10	64	36	6	L'ATV n'est pas inférieur au NFV lorsque combiné au traitement de fond d4T + ddl.
B	d4T + ddl + NFV	103	341	4,79 log10	56	39	7	

* Dans le bras ayant reçu atazanavir 400 mg DIE

AI424-034¹¹¹

Bras	Régime	N	CD4 médian	CV médiane	% Sujets ARN VIH < 400 (ITT)	% Sujets ARN VIH < 50 (ITT)	Arrêts dus à la toxicité (%)	Commentaires et conclusions
A	AZT/3TC + ATV	404	286	4,87 log10	70	32	6	L'ATV n'est pas inférieur à l'EFV lorsque combiné au traitement de fond AZT + 3TC. Le taux de réponse très bas dans les deux groupes a été expliqué par un problème technique de mesure de CV avec un seuil de 50 copies.
B	AZT/3TC + EFV	401	280	4,91 log10	64	37	8	

SOLO¹¹⁶

Bras	Régime	N	CD4 médian	CV médiane	% Sujets ARN VIH < 400 (ITT)	% Sujets ARN VIH < 50 (ITT)	Arrêts dus à la toxicité (%)	Commentaires et conclusions
A	ABC + 3TC + FPV/r (1400/200 DIE)	322	166	4,8 log10	68	56	9	Le FPV potentialisé DIE n'est pas inférieur au NFV lorsque combiné à ABC + 3TC.
B	ABC + 3TC + NFV	327	177	4,8 log10	65	52	6	

NEAT¹¹⁷

Bras	Régime	N	CD4 médian	CV médiane	% Sujets ARN VIH < 400 (ITT)	% Sujets ARN VIH < 50 (ITT)	Arrêts dus à la toxicité (%)	Commentaires et conclusions
A	ABC + 3TC + FPV (1400 BID)	166	214	4,82 log10	66	58	6	Le FPV BID n'est pas inférieur au NFV avec un traitement de fond ABC + 3TC.
B	ABC + 3TC + NFV	83	212	4,85 log10	51	42	5	

KLEAN¹¹⁸

Bras	Régime	N	CD4 médian	CV médiane	% Sujets ARN VIH < 400 (ITT)	% Sujets ARN VIH < 50 (ITT)	Arrêts dus à la toxicité (%)	Commentaires et conclusions
A	ABC + 3TC + LPV/r	444	194	5,10 log10	71	65	10	Le FPV/r administré deux fois par jour n'est pas inférieur au LPV/r si combiné à ABC + 3TC. Les effets secondaires sont similaires.
B	ABC + 3TC + FPV/r	434	188	5,10 log10	73	66	12	

CLASS (résultats à 96 semaines)¹²⁰

Bras	Régime	N	CD4 moyen	CV moyen	% Sujets ARN VIH < 400 (ITT)	% Sujets ARN VIH < 50 (ITT)	Arrêts dus à la toxicité (N)	Commentaires et conclusions
A	ABC + 3TC + EFV	97	307	4,90 log10	96	88	3	Le bras contenant l'EFV a une efficacité plus grande que les deux autres bras selon le critère CV < 50 copies/ml.
B	ABC + 3TC + APV/r	96	306	4,85 log10	89	79	7	
C	ABC + 3TC + d4T	98	296	4,81 log10	92	71	3	

CNAAB 3005¹²²

Bras	Régime	N	CD4 médian	CV médiane	% Sujets ARN VIH < 400 (ITT)	% Sujets ARN VIH < 50 (ITT)	Arrêts dus à la toxicité (%)	Commentaires et conclusions
A	AZT/3TC + ABC	282	359	4,85 log10	51	40	17	L'ABC est équivalent à l'IDV sauf chez les patients avec CV de base > 100 000.
B	ABC/3TC + IDV	280	360	4,82 log10	51	46	22	

ACTG A5095¹²⁴

Bras	Régime	N	CD4 moyen	CV moyenne	% Sujets ARN VIH < 400 (ITT)	% Sujets ARN VIH < 50 (ITT)	Arrêts dus à la toxicité (%)	Commentaires et conclusions
A	AZT/3TC/ABC	382	234	4,85 log10	74	61	Non disponible	Le régime AZT/3TC/ABC est inférieur aux régimes AZT/3TC + EFV et AZT/3TC/ABC + EFV.
B et C	AZT/3TC + EFV et AZT/3TC/ABC + EFV	765	242	4,86 log10	89	83	Non disponible	

Tableau 8. Résumé des études portant sur les modifications de la thérapie

ÉTUDES DE TRANSFERT DE TRAITEMENT CHEZ DES PATIENTS AVIRÉMIQUES							
Études de transfert	Réf.	Type de transfert	Étude contrôlée	Nombre de sujets	Durée sem.	Efficacité thérapeutique	Commentaires
Transfert entre inhibiteurs de la protéase							
Arnaiz Étude BEST	104	IDV TID → IDV/r BID	Oui	323	48	Meilleure avec IDV TID en analyse ITT	Augmentation des abandons avec IDV/r en raison des effets indésirables.
Cardiello Étude HIVNAT 001.3	238	SQV BID → SQV/r DIE	Non	74	24	Maintien de la suppression	Maintien des creux plasmatiques au-dessus de la valeur cible.
Vaughn Étude PLATO	239	IP ou INNTI → LPV/r immédiat ou différé de 4 semaines	Oui	827	8	Similaire pour les 2 groupes	Diminution des effets secondaires présents au départ. Population sélectionnée.
Wood Étude BMS 044	240	NFV → ATV	Non	63	24	Maintien de la suppression	Amélioration des valeurs lipidiques.
Gatell Étude SWAN	241	IP ou IP/r → ATV	Oui	407	48	Moins d'échecs virologiques ou thérapeutiques dans le bras ATV	Diminution des symptômes de diarrhée et des lipides avec ATV.
Transfert d'un inhibiteur de la protéase vers l'éfavirenz							
Becker Étude DMP049	242	IP → EFV	Oui	346	24	Meilleure avec EFV en analyse ITT	Meilleure adhésion avec EFV.
Molina Étude ALIZE	250	2 INTI + IP → ddI/FTC/EFV DIE	Oui	355	48	Similaire	Augmentation du cholestérol HDL avec EFV. Meilleure adhésion avec EFV.

ÉTUDES DE TRANSFERT DE TRAITEMENT CHEZ DES PATIENTS AVIRÉMIQUES							
Études de transfert	Réf.	Type de transfert	Étude contrôlée	Nombre de sujets	Durée sem.	Efficacité thérapeutique	Commentaires
Katlama Étude DMP027	251	IP → EFV	Oui	165	24	Meilleure avec EFV en analyse ITT	Pas de différences pour le niveau de cholestérol total.
Martinez	252	IP → EFV	Oui	93	52	Similaire	Augmentation du cholestérol HDL avec EFV.
Transfert d'un inhibiteur de la protéase vers la névirapine							
Ruiz	247	d4T/3TC/IP → d4T/ddI/NVP	Oui	106	48	Similaire	Baisse de cholestérol et des triglycérides (TG) avec NVP. Meilleure qualité de vie (QV) avec NVP.
Barreiro	249	IP → NVP	Oui	138	24	Meilleure avec NVP	Meilleure adhésion avec NVP. Meilleure qualité de vie (QV) avec NVP.
Transfert d'un inhibiteur de la protéase vers l'abacavir							
Opravil	253	2 INTI + IP → Combivir ^{MD} + ABC ou Trizivir ^{MD}	Oui	163	84	Similaire en analyse ITT	Plus d'échecs virologiques avec ABC chez les sujets avec une thérapie sous-optimale avant de commencer un traitement puissant comprenant un IP. Réduction du cholestérol et des TG et meilleure adhésion avec ABC.
Clumeck Étude CNA 30017	254	IP → ABC	Oui	211	48	Meilleure avec ABC en analyse ITT	Réduction du cholestérol et des TG avec ABC. Meilleure adhésion avec ABC.

ÉTUDES DE TRANSFERT DE TRAITEMENT CHEZ DES PATIENTS AVIRÉMIQUES							
Études de transfert	Réf.	Type de transfert	Étude contrôlée	Nombre de sujets	Durée sem.	Efficacité thérapeutique	Commentaires
Katlama Étude TRIZAL	255	2 INTI + 1 IP (63 % des sujets) 2 INTI + 1 INNTI (19 %) 3 INTI : (17 %) → Trizivir ^{MD}	Oui	209	48	Similaire en analyse ITT	Réduction du cholestérol et des TG avec ABC. Bonne adhésion dans les 2 groupes.
Études comparant le transfert d'un inhibiteur de la protéase vers l'éfavirenz, la névirapine ou l'abacavir							
Negredo	243	IP → IP ou EFV ou NVP	Oui	77	48	Similaire	Baisse des TG et du LDL-cholestérol avec NVP. Amélioration de la QV avec EFV et NVP.
Martinez Étude NEFA	244	IP → ABC ou NVP ou EFV	Oui	460	48	Similaire en analyse ITT	Augmentation des échecs virologiques avec ABC chez les sujets avec une thérapie sous-optimale avant de commencer un traitement puissant comprenant un IP.
Maggiolo	245	IP → ABC ou EFV IF → IP	Oui	209	104	Meilleure avec ABC ou EFV en analyse ITT	Augmentation des échecs virologiques avec ABC chez les sujets avec une thérapie sous-optimale avant de commencer un traitement puissant comprenant un IP. Plus grande diminution du cholestérol avec ABC.

ÉTUDES DE TRANSFERT DE TRAITEMENT CHEZ DES PATIENTS AVIRÉMIQUES							
Études de transfert	Réf.	Type de transfert	Étude contrôlée	Nombre de sujets	Durée sem.	Efficacité thérapeutique	Commentaires
Casado	246	IP → EFV ou NVP	Non	100	48	Similaire	Amélioration de l'adhésion. Baisse du cholestérol. Échecs virologiques avec INNTI surtout chez les sujets avec une thérapie sous-optimale avant de commencer un traitement puissant comprenant un IP.
Calza	248	IP → IP + hypolipémiants ou EFV ou NVP	Oui	130	52	Similaire	Meilleure efficacité sur l'hyperlipidémie avec l'addition de pravastatine ou de bezafibrate qu'avec le transfert à un INNTI.
Transfert d'un inhibiteur de la transcriptase inverse vers l'abacavir, la zidovudine ou le ténofovir							
Carr Étude MITOX	257	d4T ou AZT → ABC	Oui	111	24	Similaire	Augmentation de la masse graisseuse appendiculaire mesurée par Dexa Scan avec ABC.
McComsey Étude TARHEEL	258	d4T → ABC ou AZT	Non	118	48	Maintien de la suppression	Diminution de la lipotrophie.
Moyle Étude RAVE	259	d4T ou AZT → ABC ou TDF	Oui	105	48	Similaire	Augmentation du gras sous-cutané appendiculaire et tronculaire similaire chez les 2 groupes.

ÉTUDES DE TRANSFERT DE TRAITEMENT CHEZ DES PATIENTS AVIRÉMIQUES

Études de transfert	Réf.	Type de transfert	Étude contrôlée	Nombre de sujets	Durée sem.	Efficacité thérapeutique	Commentaires
Milinkovic	261	d4T → d4T 40 BID ou d4T 30 BID ou TDF	Oui	56	24	Similaire	Diminution du cholestérol et des TG avec d4T 30 BID et TDF. Augmentation du gras appendiculaire plus marquée avec TDF.
Domingo Étude Recover	317	d4T → TDF	Non	94 (↑ TG) et 70 (↑ cholestérol)	12	Maintien de la suppression	Diminution du cholestérol et des TG.

ÉTUDES D'INTENSIFICATION

Ajout d'un INTI

Nom de l'étude	Réf.	Type d'intensification	Étude Contrôlée	N. de sujets	Durée sem.	Conclusions principales	Commentaires
Gilead 902	264	Ajout de TDF 75, 150 ou 300 mg/j à un régime en échec non modifié	Oui	189	24 Extension à 48	Plus grande ↓ de la CV avec TDF 300 mg : CV = -0,62 vs +0,02 à 24 semaines ; CD4 = -14 pour TDF vs +20 pour placebo.	Patients exposés à < 5 antirétroviraux. Maintien du régime en échec. CV de départ : 400 à 100 000. Réponse virologique corrélée à la dose de TDF.
Gilead 907	265	Ajout de TDF 300 mg/j à un régime en échec non modifié	Oui	522	24	Plus grande ↓ de la CV avec TDF : CV = -0,61 vs -0,03 (P < 0,001) ; CD4 = +13 vs -11 (P < 0,001)	Patients peu expérimentés, exposés à < 5 antirétroviraux. Maintien du régime en échec. CV de départ : 400 à 10 000. Aucune toxicité spécifique de TDF.
Jaguar	266	Ajout de ddl à un régime en échec non modifié : - si poids > 60 kg : 400 mg ; - si < 60 kg : 250 mg	Oui	168	4	Plus grande ↓ de la CV avec ddl à 4 semaines : CV = -0,56 vs +0,07 ; pas de différences dans les CD4.	Maintien du régime en échec. CV de départ : 1000 à 100 000 ; CD4 > 100. Patients qui ne recevaient pas la ddl, mais 65 % à 75 % en avaient déjà reçu.

ÉTUDES DE CHANGEMENTS DE TRAITEMENT À LA SUITE D'ÉCHECS VIROLOGIQUES							
Études de changement de traitement	Réf.	Traitements comparés	Étude contrôlée	N. de sujets	Durée sem.	Conclusions principales	Commentaires
Traitement avec IP et INNTI à la suite d'échec à IP chez les patients naïfs aux INNTI							
ACTG 398	272	ABC/EFV/ADV/APV + Placebo ou SQV 1600 BID ou IDV 1200 BID ou NFV 1250 BID	Oui	481	48	Pas de différences entre les régimes à 2 IP mais meilleure réponse avec 2 IP qu'avec 1 IP. (35 % vs 23 % : CV < 200) et chez naïfs aux INNTI vs expérimentés (43 % vs 16 % : CV < 200).	Patients expérimentés à un maximum de 3 IP. CV > 1000. 56 % des sujets étaient naïfs aux INNTI.
ACTG 359	274	SQV/RTV 400/400 + DLV ou SQV/RTV/ADV 120 mg DIE ou SQV/RTV/DLV/ADV ou SQV/NFV 800/750 TID/DLV ou SQV/NFV/ADV ou SQV/NFV/DLV/ADV	Oui	277	16	Pas de différences entre les régimes d'IP. (28 % RTV vs 33 % NFV : CV < 500). Meilleure réponse dans les groupes avec la DLV (40 % vs 18 % : CV < 500).	Patients en échec à l'indinavir et naïfs aux INNTI.
M98-957	318	INTI + LPV/r + EFV	Non	57	75	Bonne réponse (61 % : CV < 50 en ITT).	Patients avec échecs multiples aux IP et naïfs aux INNTI. Meilleure réponse avec CD4 élevés et moins de mutations des IP.

ÉTUDES DE CHANGEMENTS DE TRAITEMENT À LA SUITE D'ÉCHECS VIROLOGIQUES							
Études de changement de traitement	Réf.	Traitements comparés	Étude contrôlée	N. de sujets	Durée sem.	Conclusions principales	Commentaires
Lopinavir + NVP	319	LPV/r : 400/200 mg BID vs 400/100 mg BID ; au jour 15 : introduction de NVP et de nouveaux INTI	Oui	70	48	À 48 semaines : 60 % : CV < 50 en analyse ITT.	Patients en échec à un premier régime IP, naïfs aux INNTI et au LPV/r. CV de départ : 1000 à 100 000.
Traitement avec IP potentialisé sans INNTI et sans enfuvirtide à la suite d'échec à IP							
MAXCMIN I	108	2 INTI + IDV/r 800/100 BID 2 INTI + SQV/r 1000/100 BID	Oui	306	48	Plus d'abandons du traitement dans le bras avec IDV (41 % vs 28 % ; P = 0,025). Pas de différences dans les taux d'échecs virologiques.	25 % des sujets en échec d'IP au départ.
MAXCMIN II	109	2 INTI + LPV/r 400/100 BID 2 INTI + SQV/r 1000/100 BID	Oui	324	48	Plus d'abandons du traitement dans le bras avec SQV et d'échecs thérapeutiques (30 % vs 14 % ; P = 0,001).	32 % des sujets en échec d'IP au départ.
BMS 043	115	2 INTI + ATV 400 DIE 2 INTI + LPV/r 400/100 BID	Oui	290	24	Activité antivirale inférieure pour ATV : CV -1,67 vs -2,11 ; CD4 +94 vs +121	Au moins un échec à un IP. Meilleur profil lipidique avec ATV.
CONTEXT	275	2 INTI + FPV/r 1400/200 DIE 2 INTI + FPV/r 700/100 BID 2 INTI + LPV/r 400/100 BID	Oui	315	48	Réduction de la charge virale moins importante avec le FPV qu'avec le LPV/r, mais % de sujets ayant des CV < 400 et < 50 semblable pour FPV/r BID et LPV/r.	Échec à au moins un IP, sujets expérimentés ou non aux INNTI. Résultats sous-optimaux avec le FPV/r 1400/200 DIE chez les patients expérimentés.

ÉTUDES DE CHANGEMENTS DE TRAITEMENT À LA SUITE D'ÉCHECS VIROLOGIQUES							
Études de changement de traitement	Réf.	Traitements comparés	Étude contrôlée	N. de sujets	Durée sem.	Conclusions principales	Commentaires
BMS 045	276	TDF + 1 INTI + LPV/r 400/100 BID TDF + 1 INTI + ATV/r 300/100 DIE TDF + 1 INTI + ATV/S QV 400/1200 DIE	Oui	358 120 ATV/r ; 123 LPV/r	48	Pas de différences dans l'activité antivirale entre ATV/r et LPV/r (CV : -1,93 vs -1,87 ; CD4 : +110 vs +121).	Au moins deux échecs antérieurs. Bras : ATV/SQV moins efficace que LPV/r.
Échec avancé (aux trois classes de médicaments)							
TORO 1 et 2 (Phase III)	277, 278	Régime optimisé avec ou sans enfuvirtide	Oui	1013	24	Meilleure réponse avec enfuvirtide : ↓ CV = 1,55 vs 0,70 log CD4 = +71 vs +35.	CV de départ > 5000. Prédicteurs de la réponse ³²⁰ : CD4 de départ > 100 ; CV de départ < 100 000 ; médicaments utilisés < 10 ; médicaments actifs dans le régime optimisé ≥ 2. Résultats soutenus jusqu'à 96 sem ³²¹ . Coût important.
RESIST I et II (Phase III)	279	Régime optimisé avec tipranavir/r 500/200 BID vs autre IP/r (IP/r comparateur)	Oui	1483	48	TPV/r supérieur à IP comparateur : ↓ 1 log : 33,65 % vs 15,3 % ; CV < 50 : 22,8 % vs 10,2 % ; CD4 : +45 vs +21. Plus d'effets indésirables et d'anomalies AST/ALT/cholestérol/TG grade 3/4 dans le bras TPV/r.	Contrôle virologique supérieur si enfuvirtide (ou autre ARV actif) co-administré.

ÉTUDES DE CHANGEMENTS DE TRAITEMENT À LA SUITE D'ÉCHECS VIROLOGIQUES							
Études de changement de traitement	Réf.	Traitements comparés	Étude contrôlée	N. de sujets	Durée sem.	Conclusions principales	Commentaires
POWER I et II (Phase IIB)	280	Régime optimisé avec darunavir/r à différentes doses BID vs autre IP/r (IP/r comparateur)	Oui	255	48	CV : -1,63 vs -0,35 ; CV < 50 : 45 vs 10 ; CD4 : moyenne de +102 vs +19 ; effets indésirables semblables.	Contrôle virologique supérieur si enfuvirtide (ou autre ARV actif) co-administré. Phase III à venir.
Échec au traitement : essais sur les interruptions stratégiques de traitement (IST)							
CPCRA 064	281	IST ou non précédant traitement de relais	Oui	270	IST de 4 mois, suivi médian de 11,6 mois	IST accélère la progression clinique et ne confère aucun bénéfice immunitaire ou virologique.	Nombre médian de CD4 de départ : 144. La plus importante étude clinique prospective et contrôlée vérifiant cette stratégie.
GigHAART (ANRS 097)	322	IST ou non précédant traitement de relais	Oui	68	IST de 2 mois ; suivi de 48 sem. au total	CD4 : +69 (IST) vs +7 (tx immédiat) ; CV : -0,79 vs -0,37 log.	Nombre médian de CD4 de départ : 27. Bénéfice immuno-virologique de l'interruption de traitement.
CTN 164	282	IST ou non précédant traitement de relais	Oui	134	IST de 12 sem ; suivi de 60 sem. au total	IST accélère la progression clinique et ne confère aucun bénéfice immunitaire ou virologique.	Nombre médian de CD4 de départ : 343.
E-184V	283	Maintien de lamivudine seule vs IST	Oui	58	48	CD4 : -141 (3TC) vs -215 (IST) ; CV : +0,57 vs +1,11.	L'étude Colate, qui vérifiait la même hypothèse, n'a pas réussi à démontrer un même bénéfice et a été interrompue prématurément, faute d'un nombre suffisant de participants ³²³ .

Symboles utilisés pour les tableaux 9 à 12 des pages 93 à 116

↔ : Espacer la prise.

↑ : Augmentation.

↓ : Diminution.

Le symbole « ↓ possible » indique une interaction théorique basée sur le métabolisme alors que le symbole « ↓ x % » renvoie à des études de pharmacocinétique.

Le nombre en % indique l'effet sur la surface sous la courbe (SSC).

ρ : Mesurer les concentrations plasmatiques d'antirétroviraux (pharmacométrie).

∅ : Contre-indiqué.

◆ : Évaluer le rapport risques/bénéfices, adopter une solution de rechange ou surveiller étroitement.

Δ : Ajustement nécessaire de la dose.

NS : Interaction non significative ; aucun ajustement nécessaire.

Tableau 9. Interactions entre les différents antirétroviraux INTI et INNTI

	Abacavir (ABC)	Zidovudine (AZT)	Stavudine (d4T)	Didanosine (ddl)	Lamivudine (3TC)	Ténofovir (TDF)	Delavirdine (DLV)	Éfavirenz (EFV)	Névirapine (NVP)
Abacavir (ABC)		↑ 10 % AZT NS			↓ 15 % 3TC NS	↑ 10 % ABC NS			
Zidovudine (AZT)			∅	↓ 19 % ddl ↑ 35 % AZT NS					
Stavudine (d4T)				◆ 1					
Didanosine (ddl)						↑ 48-60 % ddl Δ 2			
Lamivudine (3TC)								↑ 16 % 3TC NS	
Ténofovir (TDF)								NS	
Delavirdine (DLV)									
Éfavirenz (EFV)									↓ 22 % EFV ∅

IP et autres ARV

	Amprénavir (APV) Fosamprénavir (FPV)	Atazanavir (ATV)	Darunavir (DRV)	Indinavir (IDV)	Lopinavir (LPV/r)	Nelfinavir (NFV)	Ritonavir (RTV)	Saquinavir (SQV)	Tipranavir (TPV)*
Abacavir (ABC)	↑ 29 % APV NS								↓ 35-44 % ABC NS
Zidovudine (AZT)	↑ 30 % AZT ↑ 13 % APV NS			↑ 17 % AZT ↑ 13 % IDV NS		↓ 35 % AZT NS	↓ 25 % AZT NS		↓ 33-43 % AZT NS
Stavudine (d4T)				↑ 25 % d4T NS					↓ 15 % d4T NS
Didanosine EC (ddI EC)									
Lamivudine (3TC)	↓ 9 % APV NS					↑ 10 % 3TC NS	↓ 15 % 3TC NS		↓ 27 % 3TC NS
Ténofovir (TDF)	NS	↑ 24 % TDF ↓ 25 % ATV Δ p 3	↑ 22 % TDF	NS	↑ 32 % TDF 4	NS	↑ possible TDF 4	NS	↓ 23-38 % Cmax TDF NS
Delavirdine (DLV)	↓ 47-61 % DLV ↑ 32-130 % APV ◆ p	p		↑ 45 % IDV ↑ 5 X Cmin IDV Δ p 5	↓ 25 % DLV ↑ 24-33 % LPV ◆ p 6	↓ 39-42 % DLV ↑ 92-113 % NFV ◆ p 7	↑ 21 % DLV ↑ 70 % RTV ◆ p	↓ 15-25 % DLV ↑ 420 % SQV ◆ p 8	↓ 95 % DLV ∅

	Amprénavir (APV) Fosamprénavir (FPV)	Atazanavir (ATV)	Darunavir (DRV)	Indinavir (IDV)	Lopinavir (LPV/r)	Nelfinavir (NFV)	Ritonavir (RTV)	Saquinavir (SQV)	Tipranavir (TPV)*
Éfavirenz (EFV)	↑ 15 % EFV ↓ 24-36 % APV Δ ρ 9	↓ 74 % ATV Δ ρ 10	↑ 21 % EFV ↓ 13 % DRV NS	↓ 31 % IDV Δ ρ 11	↓ 25-40 % LPV Δ 12	↑ 15-20 % NFV ♦ ρ 13	↑ 21 % EFV ↑ 18 % RTV NS	↓ 12 % EFV ↓ 62 % SQV Δ ρ 14	NS
Névirapine (NVP)	↑ 29 % NVP ↓ 33 % APV Δ ρ 15	↓ possible ATV Δ ρ 16	↑ 27 % NVP ♦	↓ 28 % IDV Δ ρ 17	↓ 22 % LPV Δ 12	↓ 62 % métabolite M8 NFV ρ ♦	↓ 11 % RTV NS	↓ 27 % SQV Δ ρ 18	NS
Amprénavir (APV) et fosamprénavir (FPV)		♦ ρ		↑ 26-64 % APV ↑ 33 % FPV ↓ 38 % IDV ♦ ρ	↑ 72 % APV ↓ 25-64 % LPV ↓ 25-64 % LPV ♦ ρ 19	↑ 15 % NFV NS ρ	↑ 64 % APV Δ 20	↓ 32 % APV ↓ 18 % SQV Δ ρ 21	↓ 45 % APV ♦ ρ
Atazanavir (ATV)			NS	∅ 22	ρ	P	↑ 238 % ATV Δ 23	↓ 58 % Cmin ATV ↑ 449 % SQV Δ ρ 24	↓ possible ATV ♦ ρ
Darunavir (DRV)				↑ 24 % DRV ↑ 23 % IDV Δ ρ	↓ 53 % DRV ∅			↓ 26 % DRV ∅	

	Amprénavir (APV) Fosamprenavir (FPV)	Atazanavir (ATV)	Darunavir (DRV)	Indinavir (IDV)	Lopinavir (LPV/r)	Nelfinavir (NFV)	Ritonavir (RTV)	Saquinavir (SQV)	Tipranavir (TPV)*
Indinavir (IDV)					↑ 20 % IDV Δ ρ 25	↑ 51 % IDV ↑ 27-83 % NFV Δ ρ 26	↑ 50-254 % IDV Δ 27	↑ 364-800 % SQV ∅ 28	↓ possible IDV ◆ ρ
Lopinavir (LPV/r)						↓ 27 % LPV ↑ 15 % NFV Δ ρ 29	↑ 46 % LPV 30	↑ 960 % SQV Δ ρ 31	↓ 49 % LPV ◆ ρ
Nelfinavir (NFV)							↑ 20-160 % NFV ◆ ρ	↑ 18 % NFV ↑ 392 % SQV Δ ρ 32	↓ possible NFV ◆ ρ
Ritonavir (RTV)								↑ 1700 % SQV Δ 33	↑ > 500 % TPV Δ 34
Saquinavir (SQV)									↓ 70 % SQV ∅
Tipranavir (TPV)*									

RECOMMANDATIONS PARTICULIÈRES

1. Toxicité additive : neuropathie périphérique, acidose lactique, pancréatite. Contre-indiqué chez la femme enceinte.
2. La dose de didanosine doit être réduite pour un patient.
 - De plus de 60 kg : 250 mg par jour ;
 - De moins de 60 kg : 200 mg par jour ;
 - Avec une clairance à la créatinine < 60 ml/minute : la dose doit être réduite d'avantage, consulter la monographie.

Le ténofovir et la didanosine entérosoluble (EC) peuvent être pris ensemble avec de la nourriture. Cette combinaison d'INTI doit être utilisée avec prudence, car elle a donné lieu à des échecs virologiques (par exemple, ddl + TDF + EFV).

3. L'atazanavir doit être potentialisé pour éviter une diminution de son efficacité. Posologie : atazanavir 300 mg + ritonavir 100 mg + ténofovir 300 mg DIE avec nourriture. Suivre les signes de néphrotoxicité au ténofovir. Dans le cas de patients expérimentés à la thérapie antirétrovirale, la dose adéquate d'atazanavir peut être de 400 mg (avec surveillance du taux plasmatique d'atazanavir).
4. Augmentation possible du risque de néphrotoxicité, cas de syndrome de Fanconi rapporté. Le suivi de la créatinine est recommandé.
5. Posologie non établie. Dose conseillée : indinavir 1200 mg + delavirdine 600 mg Q12H, ou indinavir 600 mg + delavirdine 400 mg Q8H.
6. Il est recommandé d'éviter la combinaison de la delavirdine et du lopinavir/ritonavir, puisqu'il n'existe à ce jour aucun ajustement de dose pour cette combinaison. Augmentation du risque d'hépatotoxicité et d'intolérance gastro-intestinale.
7. Ajustement des doses non établi. Utiliser la combinaison delavirdine + nelfinavir avec prudence. Surveiller l'apparition de toxicité (neutropénie). Augmentation de 20 % de l'incidence de neutropénie avec cette combinaison.
8. Surveiller les transaminases hépatiques, particulièrement au cours des six premières semaines de traitement. Une augmentation des transaminases hépatiques a été constatée chez 13 % des patients. Dose non établie, mais si cette combinaison devait être utilisée : saquinavir 600 mg Q12H + delavirdine 400 mg Q8H.
9. Cette association peut être donnée aux posologies suivantes :
 - éfavirenz 600 mg + fosamprénavir 1400 mg + ritonavir 300 mg DIE ;
 - ou fosamprénavir 700 mg + ritonavir 200 mg Q12H + éfavirenz 600 mg DIE.
10. L'atazanavir doit être potentialisé avec le ritonavir pour éviter une diminution de son efficacité. Le régime suivant donne des taux d'atazanavir comparables à l'atazanavir 400 mg DIE non potentialisé : atazanavir 300 mg + ritonavir 100 mg + éfavirenz 600 mg DIE. Bien qu'aucune étude d'efficacité n'ait été réalisée, il est préférable d'augmenter l'atazanavir à 400 mg pour les patients expérimentés (avec surveillance du taux plasmatique d'atazanavir).

11. L'association de l'indinavir non potentialisé et de l'éfavirenz n'est pas recommandée. La combinaison éfavirenz 600 mg DIE + indinavir 800 mg Q12H + ritonavir 200 mg Q12H peut être utilisée.
12. Une diminution de 44 % de la C_{min} du lopinavir/ritonavir a été constatée lorsqu'il est combiné à l'éfavirenz ou la névirapine. Il est recommandé d'augmenter la dose de lopinavir/ritonavir à 600 mg/150 mg Q12H.
13. Diminution de 37 % de la SSC du métabolite actif du nelfinavir (M8). Signification clinique inconnue. Utiliser les doses usuelles.
14. Le saquinavir doit être potentialisé pour éviter une diminution de son efficacité. Dose adéquate non établie, mais si la combinaison devait être utilisée : éfavirenz 600 mg DIE + ritonavir 200 mg Q12H + saquinavir 1000 mg Q12H.
15. L'amprénavir et le fosamprénavir doivent être potentialisés par le ritonavir (aux doses usuelles) lorsqu'ils sont donnés en combinaison avec la névirapine. Ex. : fosamprénavir 700 mg + ritonavir 100 mg + névirapine 200 mg Q12H.
16. Effet inconnu. Il est préférable de potentialiser l'atazanavir pour éviter des concentrations sous-thérapeutiques. Atazanavir 300 ou 400 mg + ritonavir 100 mg DIE + névirapine 200 mg BID ou 400 mg DIE.
17. L'association de l'indinavir non potentialisé avec la névirapine n'est pas recommandée. La combinaison névirapine 200 mg + indinavir 800 mg + ritonavir 200 mg Q12H peut être utilisée.
18. Le saquinavir doit être potentialisé pour éviter une diminution de son efficacité. Dose non établie, mais si la combinaison devait être utilisée : névirapine 200 mg + ritonavir 200 mg + saquinavir 1000 mg Q12H.
19. Le lopinavir/ritonavir augmente significativement les taux d'amprénavir, mais à un niveau inférieur à celui produit par l'amprénavir potentialisé au ritonavir. La combinaison de ces deux molécules s'est avérée difficile à tolérer et très hépatotoxique. Avec le fosamprénavir, les doses sont : fosamprénavir 1400 mg + lopinavir 600 mg + ritonavir 150 mg Q12H.
20. Pour les patients naïfs :
 - amprénavir 1200 mg + ritonavir 200 mg DIE ;
 - ou fosamprénavir 1400 mg + ritonavir 200 mg DIE. Pour les patients naïfs ou expérimentés :
 - amprénavir 600 mg + ritonavir 100 mg Q12H ;
 - ou fosamprénavir 700 mg + ritonavir 100 mg Q12H.
21. Posologies conseillées : saquinavir 1 400 mg + ritonavir 200 mg + amprénavir 600 mg Q12H, ou fosamprénavir 700 mg + ritonavir 100 à 200 mg + saquinavir 1000 mg Q12H.
22. Association à éviter en raison de l'augmentation du risque d'hyperbilirubinémie indirecte (non conjuguée).

23. Utiliser : atazanavir 300 mg + ritonavir 100 mg DIE.
24. Si cette combinaison devait être utilisée, la dose conseillée est : atazanavir 300 mg + saquinavir 1600 mg + ritonavir 100 mg DIE.
25. La combinaison indinavir 600 mg Q12H + lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg Q12H permet d'obtenir une SSC équivalente à l'indinavir à 800 mg Q8H.
26. Les paramètres pharmacocinétiques de l'indinavir 1200 mg + nelfinavir 1250 mg Q12H sont comparables à ceux de l'indinavir 800 mg Q8H. Efficacité clinique inconnue.
27. Indinavir 400 mg + ritonavir 400 mg Q12H ou indinavir 800 mg + ritonavir 100 à 200 mg Q12H.
28. Cette combinaison n'est pas recommandée, car une étude a démontré un effet antagoniste in vitro et aucune donnée clinique n'est disponible.
29. Le lopinavir/ritonavir doit être augmenté à 600/150 mg Q12H. Le nelfinavir peut être baissé à 1000 mg Q12H, mais certains cliniciens conservent la dose usuelle, soit 1250 mg Q12H.
30. Il est possible qu'un supplément de ritonavir de 100 mg Q12H, combiné à du lopinavir/ritonavir, permette d'augmenter davantage la SSC du lopinavir. Ce peut être un avantage dans le cas de patients expérimentés et en présence de résistances multiples aux IP.
31. Ajuster les doses de saquinavir à 1000 mg Q12H + lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg Q12H.
32. Dose non établie. Posologie conseillée : nelfinavir 1250 mg + saquinavir 1000 mg avec ou sans ritonavir.
33. Le saquinavir est toujours employé avec le ritonavir. Doses habituelles :
 - saquinavir 1000 mg + ritonavir 100 mg Q12h ;
 - ou saquinavir 1600 à 2000 mg + ritonavir 100 mg DIE.La combinaison suivante peut aussi être utilisée : ritonavir 400 mg + saquinavir 400 mg Q12H.
34. Le tipranavir est toujours utilisé en combinaison avec le ritonavir. Tipranavir 500 mg + ritonavir 200 mg Q12H.

* Les interactions avec le tipranavir sont toutes étudiées en combinaison avec le ritonavir.

Tableau 10. Interactions entre les INTI et d'autres médicaments

	Abacavir (ABC)	Didanosine entérosoluble (ddl)	Stavudine (d4T)	Ténofovir (TDF)	Zidovudine (AZT)
Acide valproïque					↑ 80 % zidovudine ◆ 1
Alcool	↑ 41 % abacavir Aucun effet sur l'alcool NS	↑ risque de pancréatite ◆	↑ risque de pancréatite ◆		
Allopurinol		↑ 122 % didanosine Δ 2			
Atovaquone					↑ 31-35 % zidovudine ◆ 3
Clarithromycine					↓ 10-25 % zidovudine NS 4
Fluconazole					↑ 74 % zidovudine ◆ 5
Gancyclovir Valgancyclovir		↑ 70-100 % didanosine ↓ 0-21 % gancyclovir ◆ ou Δ 6		↑ risque théorique de néphrotoxicité ◆ 7	↑ toxicité hématologique ◆ 8
Médicaments hématotoxiques					↑ toxicité hématologique ◆ 9
Médicaments néphrotoxiques				↑ risque de néphrotoxicité ◆ 7	
Médicaments pouvant provoquer des neuropathies périphériques		↑ risque de neuropathies périphériques ◆ 9	↑ risque de neuropathies périphériques ◆ 9		

	Abacavir (ABC)	Didanosine entérosoluble (ddl)	Stavudine (d4T)	Ténofovir (TDF)	Zidovudine (AZT)
Médicaments pouvant provoquer une pancréatite		↑ risque de pancréatite ◆ 10	↑ risque de pancréatite ◆ 10		
Méthadone		Aucun effet	↓ 23-27 % stavudine NS		↑ 29-43 % zidovudine ◆ 11
Probénécide				↑ théorique du risque de néphrotoxicité	↑ 80 % zidovudine ◆ 1
Ribavirine		↑ didanosine ↑ toxicité mitochondriale Ø 12	↑ toxicité mitochondriale ◆ 12		↑ toxicité mitochondriale et hématologique ◆ 12
Rifabutine		Aucun effet			↓ 32 % zidovudine ◆ 13
Rifampicine					↓ 47 % zidovudine ◆ Δ 13

À noter : la littérature ne démontre pas d'interactions pour la lamivudine (3TC) et l'emtricitabine (FTC).

RECOMMANDATIONS PARTICULIÈRES

1. Signification clinique inconnue. Surveiller signes et symptômes de toxicité hématologique de la zidovudine.
2. Signification clinique inconnue. Surveiller signes et symptômes de toxicité de la didanosine. Une diminution de 50 % de la dose de ddl peut être nécessaire.
3. Dans de rares cas, peut nécessiter une diminution de la dose de zidovudine. Surveiller signes et symptômes de toxicité hématologique de la zidovudine.
4. Signification clinique inconnue. Aucun ajustement de dose n'est recommandé. Surveiller l'efficacité clinique de la zidovudine.
5. Constaté surtout avec des doses de fluconazole > 400 mg DIE. Surveiller signes et symptômes de toxicité hématologique de la zidovudine.

6. Cette interaction se produit aussi bien avec la didanosine en comprimés dispersables (Videx^{MD}) qu'avec la didanosine entérosoluble (Videx-EC^{MD}). Une diminution de 50 % de la dose de ddl peut s'avérer nécessaire. La SSC du ganciclovir diminue de 21 % s'il est administré deux heures après la ddl. Considérer la prise simultanée de ces deux médicaments car cela n'affecte pas la SSC du ganciclovir.
7. Médicaments néphrotoxiques (aciclovir ou valaciclovir à dose élevée, adéfovir, aminosides, amphotéricine B, cidofovir, foscarnet, indinavir, pentamidine IV). Surveiller étroitement.
8. Risques de toxicité hématologique (dapsons, antinéoplasiques, cotrimoxazole, zidovudine, linézolide, peg-interféron-alpha, ribavirine, primaquine, pyriméthamine). Éviter si possible ou surveiller étroitement. Dans certains cas, une diminution de la dose de zidovudine peut s'avérer nécessaire.
9. Risques de neuropathie périphérique (diabète, alcool, stavudine, didanosine, isoniazide, primidone, cotrimoxazole, déficience en vitamines B, nitrofurantoïne). À surveiller.
10. Risques de pancréatite (alcool, hypertriglycéridémie, pentamidine I.V., didanosine, stavudine, ribavirine, hydroxyurée, tabac, acide valproïque, cotrimoxazole, isotrétinoïne). Surveiller les taux d'amylases et de lipases régulièrement.
11. Une augmentation de 43 % de la SSC de la zidovudine est constatée avec l'utilisation épisodique de la méthadone, et de 29 % avec l'utilisation chronique de la méthadone. Éviter ou surveiller les signes et symptômes de toxicité de la zidovudine.
12. Toxicité mitochondriale : acidose lactique pouvant être fatale, hyperlactatémie, neuropathie périphérique et pancréatite. Éviter cette combinaison si possible.
13. Signification inconnue. Peut nécessiter une augmentation de la dose de zidovudine.

Tableau 11. Interactions entre les INNTI et d'autres médicaments

	Delavirdine (DLV)	Éfavirenz (EFV)	Névirapine (NVP)
Analgésiques		↓ 50 % buprénorphine 1	
Fentanyl	↑ possible fentanyl	↓ possible fentanyl	↓ possible fentanyl
Antiacides, anti-H2 et inhibiteur de la pompe à protons	↓ 50 % absorption DLV ◆ 2		
Antiarythmiques	↑ possible antiarythmiques ◆ 3	↑↓ possible antiarythmiques ◆ 3	↓ possible antiarythmiques ◆ 3
Anticonvulsivants <i>Carbamazépine</i> <i>Éthosuximide</i> <i>Felbamate</i> <i>Oxcarbazépine</i> <i>Phénobarbital</i> <i>Phénytoïne</i> <i>Primidone</i>	↓ possible DLV ↑ possible anticonvulsivants ◆ 4 ρ	↓ possible EFV ↓ ou ↑ possible anticonvulsivants ◆ 4 ρ	↓ possible NVP ↓ possible anticonvulsivants ◆ 4 ρ
Antidépresseurs	↑ possible antidépresseurs métabolisés au CYP3A4 ◆ 5	↓ ou ↑ possible antidépresseurs métabolisés au CYP3A4 ↓ 39 % sertraline ↑ possible bupropion ◆ 5	↓ possible antidépresseurs métabolisés au CYP3A4 ↑ possible bupropion ◆ 5
Antifongiques <i>Caspofungine</i>		↓ 20-40 % caspofungine Δ 6	↓ 20-40 % caspofungine Δ 6
<i>Fluconazole</i>		↑ 15 % EFV NS	↑ 95-110 % NVP ◆
<i>Itraconazole</i>	↑ possible DLV	↓ ou ↑ possible itraconazole	↓ possible itraconazole
<i>Kétoconazole</i>	↑ 50 % Cmin DLV ◆		↑ 15-30 % NVP ↓ 65 % kétoconazole ∅
<i>Voriconazole</i>	↑ ou ↓ possible DLV ↑ possible voriconazole ◆	↑ 44 % EFV ↓ 77 % voriconazole ∅	↑ possible NVP possible voriconazole ◆

	Delavirdine (DLV)	Éfavirenz (EFV)	Névirapine (NVP)
Benzodiazépines et somnifères	↑ possible benzodiazépines Δ 7 ∅ avec midazolam et triazolam	↓ ou ↑ possible benzodiazépines Δ 7 ∅ avec midazolam et triazolam	↓ possible benzodiazépines Δ 7
Bloqueurs des canaux calciques (BCC)	↑ possible BCC Δ 8	↑ ou ↓ possible BCC Δ 9	↓ possible BCC Δ 9
Contraceptifs oraux		↑ 37 % éthinylestradiol NS 10	↓ 19 % éthinylestradiol ↓ 18 % noréthiridone ◆ 11
Corticostéroïdes	↓ possible DLV ↑ possible corticostéroïdes ↓		
Dapsone	◆ 12	↓ possible dapsone ◆ 13	↓ possible dapsone ◆ 13
Dérivés de l'ergotamine	↑ possible dérivés de l'ergotamine ∅ 14	↑ ou ↓ possible dérivés de l'ergotamine ∅ 14	↓ possible dérivés de l'ergotamine Δ 15
Hypolipémiants	↑ possible inhibiteur HMGCo-A-réductase ∅ ou Δ 16	↓ 43 % atorvastatin ↓ 58 % simvastatin ↓ 40 % pravastatin Δ 17	↓ possible inhibiteur HMGCo-A-réductase Δ 17
Inhibiteurs de phosphodiesterase 5	↑ possible IPDE5 Δ 18	↑ ou ↓ possible IPDE5 18	↓ possible IPDE5 18
Macrolide	↑ 44 % DLV ↑ 100 % clarithromycine ↓ 75 % 14-OH-clarithromycine Δ clarithro si IR ◆ 19	↓ 39 % clarithromycine ↑ 34 % 14-OH clarithromycine ◆ 20	↑ 26 % NVP ↓ 29 % clarithromycine ↑ 27 % 14-OH-clarithromycine ◆ 20
Méthadone	↑ 30 % méthadone Δ 21	↓ 60 % méthadone Δ 22	↓ 40 % méthadone Δ 22

	Delavirdine (DLV)	Éfavirenz (EFV)	Névirapine (NVP)
Neuroleptiques et antipsychotiques	↑ possible quétiapine 23 ∅ avec pimozide	↓ possible quétiapine 23 ∅ avec pimozide	↓ possible quétiapine Δ 23
Rifabutine	↓ 82 % DLV ↑ 230 % rifabutine ∅	↓ 38 % rifabutine Δ 24	↓ 16 % NVP ↓ 17 % rifabutine NS
Rifampicine	↓ 97 % DLV ∅	↓ 26 % EFV Δ 25 ρ	↓ 20-58 % NVP ↓ 11 % rifampicine ∅ ou ρ 26
Rosiglitazone			↓ 31 % NVP ρ
Warfarine	↑ possible INR Δ	↑↓ possible INR Δ	↓ possible INR Δ

RECOMMANDATIONS PARTICULIÈRES

1. Aucun symptôme de sevrage n'a été constaté dans le cadre de cette étude. Cependant, l'observation a été faite sur seulement 15 jours, ce qui n'est probablement pas assez long.
2. En diminuant l'acidité gastrique, les antiacides, les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et les anti-H2 peuvent diminuer l'absorption de la delavirdine. Administrer la DLV 2 heures avant les antiacides (Maalox^{MD}, Tums^{MD}). Les anti-H2 (cimétidine, famotidine, nizatidine, ranitidine) devraient être pris 2 heures après et 10 heures avant la dose de DLV. Éviter les IPP (lansoprazole, oméprazole, pantoprazole, rabéprazole).
3. Les INNTI peuvent augmenter ou réduire l'effet des antiarythmiques qui sont des substrats du CYP3A4 (disopyramide, flécaïnides, amiodarone, quinidine, propafénone, mexilétine et lidocaïne). Surveiller l'efficacité clinique des antiarythmiques avec l'éfavirenz et la névirapine, ou leur toxicité avec la delavirdine.
4. Risque de diminution de l'efficacité de la delavirdine, de l'éfavirenz et de la névirapine. Les solutions de rechange possibles sont : acide valproïque, clobazam, clonazépam, gabapentine, lamotrigine, lévétiracétam, prégabaline, topiramate et vigabatrine. Aucun effet des INNTI n'est prévu sur la gabapentine, le lévétiracétam, la prégabaline, le topiramate et la vigabatrine. Pour les autres solutions de rechange, un ajustement des doses peut être requis.

5. Antidépresseurs métabolisés par le CYP3A4 : amitriptyline, clomipramine, nortriptyline, imipramine, sertraline, trazodone. Ajuster selon la réponse du patient et l'apparition d'effets indésirables. Le citalopram et la mirtazapine provoqueraient moins ces interactions en raison des voies métaboliques multiples.
6. L'utilisation d'une dose quotidienne de 70 mg de caspofungine est conseillée.
7. Un changement de la dose peut être nécessaire pour l'alprazolam, le chlordiazépoxyde, le clonazépam, le clorazépate, le diazépam, l'estazolam, le flurazépam, la buspirone, la zopiclone, le trazodone. Il est possible de recourir à une solution de rechange (benzodiazépines glucuronidées, lorazépam, oxazépam, témazépam) qui ne demande pas de modification de la dose. Une dose unique de midazolam peut convenir dans le contexte d'une procédure médicale.
8. La delavirdine peut accroître l'effet des bloqueurs des canaux calciques (amlodipine, diltiazem, félodipine, isradipine, nicardipine, nifédipine, nimodipine, nisoldipine, vérapamil). Surveiller la pression artérielle et l'ECG afin de déceler les signes d'hypotension, de bradycardie et de bloc AV. L'interaction peut nécessiter une diminution de la dose des bloqueurs des canaux calciques.
9. L'éfavirenz peut augmenter ou réduire la concentration des bloqueurs des canaux calciques, tandis que la névirapine pourrait la réduire.
10. L'éfavirenz ne devrait pas diminuer l'efficacité des contraceptifs oraux qui contiennent de l'éthinylestradiol.
11. Diminution possible de l'efficacité des contraceptifs à base de progestatifs. Il faut utiliser une protection supplémentaire.
12. Augmentation du risque d'éruptions cutanées.
13. Efficacité du dapsonsé possiblement réduite, le dapsonsé étant un substrat du CYP450 2C9 et 3A4.
14. Les dérivés de l'ergot (ergotamine, dihydroergotamine ou DHE, ergonovine, méthylergonovine) sont contre-indiqués avec la delavirdine en raison du risque de vasoconstriction prolongée. Comme l'éfavirenz entraîne une inhibition du métabolisme des dérivés de l'ergot par compétition pour le cytochrome CYP3A4, la monographie contre-indique l'administration de dérivés de l'ergotamine.
15. La névirapine est un inducteur du CYP3A4 et peut induire le métabolisme des dérivés de l'ergot. Les solutions de rechange sont le sumatriptan, le rizatriptan ou le zolmitriptan. Le naratriptan est métabolisé par le CYP3A4. Une surveillance s'impose s'il est associé à un INNTI.
16. La lovastatine et la simvastatine ne sont pas recommandées avec la delavirdine. Un cas de rhabdomyolyse avec insuffisance rénale aiguë est associé à l'utilisation de delavirdine avec une dose de 20 mg d'atorvastatine.

17. L'éfavirenz est un puissant inducteur de l'atorvastatine, de la pravastatine et de la simvastatine. Des doses plus élevées d'hypolipémiants, avec une surveillance accrue des toxicités, peuvent être nécessaires pour atteindre les cibles visées.
18. Avec l'éfavirenz et la névirapine, utiliser les doses usuelles d'IPDE5. Il est possible que l'effet soit moindre ou d'une durée plus courte. La delavirdine peut augmenter les niveaux de vardénafil, sildénafil et tadalafil, c'est pourquoi il est recommandé de commencer avec les doses les plus faibles et d'ajuster selon la réponse. Toxicité des IPDE5 : étourdissements, effets gastro-intestinaux, céphalées, rougeurs, congestion nasale, changement de la vision, hypotension, syncope et priapisme. Doses recommandées : sildénafil = 25 mg Q48H ; tadalafil = 10 mg Q72H ; vardénafil = 2,5 mg Q72H.
19. La delavirdine augmente la surface sous la courbe de la clarithromycine; il y a donc une augmentation du risque de cardiotoxicité. De plus, la DLV diminue le métabolite actif 14-OH-clarithromycine, ce qui réduit l'activité contre les bactéries à Gram négatif tel H. influenza et H pylori. Pour couvrir les Gram négatifs, il est conseillé de choisir une solution de rechange. Pour les autres infections, la clarithromycine devrait être ajustée selon le degré d'insuffisance rénale.
20. La portée clinique des changements constatés avec la clarithromycine et la 14-OH clarithromycine est inconnue. Cependant, il est possible que l'efficacité de la clarithromycine contre le Mycobactérium avium complexe s'en trouve réduite. L'efficacité de la clarithromycine contre les infections bactériennes à gram négatif ne devrait pas être affectée.
21. La delavirdine peut augmenter la surface sous la courbe de la méthadone. Suivre les signes de surdosage et ajuster la dose de méthadone au besoin.
22. Suivre les signes de sevrage aux opiacés et ajuster la dose de méthadone au besoin. Il est conseillé d'augmenter la dose par palier de 10 mg aux 48-72 heures. Malgré les variations significatives des taux plasmatiques, peu de patients ont eu besoin d'une augmentation de la dose de méthadone dans les cas rapportés.
23. Le pimozide est contre-indiqué avec l'éfavirenz et la delavirdine en raison du risque de prolongation de l'intervalle QT. La quétiapine peut nécessiter une augmentation de la dose pendant le premier mois de traitement avec l'éfavirenz ou la névirapine.
24. Augmenter la dose de rifabutin à 450 mg DIE. Cette recommandation s'applique seulement aux régimes thérapeutiques ne contenant aucun IP.

25. Selon une étude de pharmacocinétique chez les Caucasiens, il est recommandé d'augmenter la dose d'éfavirenz à 800 mg, tandis qu'une étude chez des patients thaïs montre des niveaux sériques adéquats avec la dose usuelle de 600 mg. En général, il est recommandé d'utiliser l'éfavirenz à 800 mg chez les Caucasiens de plus de 70 kg. Dans tous les cas, surveiller, si possible, les niveaux sériques. La dose de rifampicine demeure inchangée.
26. Cette combinaison est à éviter. Avec une dose de névirapine de 200 mg BID, la Cmin est réduite de 68 %. On rapporte une efficacité favorable bien que les données soient limitées. Cette option ne devrait être envisagée qu'en dernier recours et seulement si la pharmacométrie est disponible.

Tableau 12. Interactions entre les IP et d'autres médicaments

	Amprénavir (APV) et Fosamprénavir (FPV)	Atazanavir (ATV)	Darunavir (DRV)	Indinavir (IDV)	Lopinavir/ritonavir (LPV/r)
Analgésiques narcotiques					↓ possible morphine, codéine et hydromorphone ↑ possible oxycodone ↑ possible buprénorphine et oxycodone ↓ mépéridine et ↑ métabolite neurotoxique de la mépéridine Δ 1
Fentanyl et dérivés	↑ possible fentanyl ◆ 2	↑ possible fentanyl ◆ 2	↑ possible fentanyl ◆ 2	↑ possible fentanyl ◆ 2	↑ possible fentanyl ◆ 2
Antiacides, anti-H2 et inhibiteur pompe à protons	↓ 18 % APV avec antiacides ↓ 30 % APV avec ranitidine 0 % avec ésoméprazole ◆ ρ 3	↓ 41 % ATV avec famotidine ↓ 18 % SSC et 27 Cmin ATV/r avec famotidine ↓ 94 % ATV avec oméprazole ↓ 76 % ATV/r avec oméprazole ◆ ρ 3	Aucune interaction	↓ 47 % IDV avec oméprazole ◆ ρ 3	
Antiarythmiques	◆ 4	◆ 4	◆ 4	◆ 4	◆ 4
Anticonvulsivants <i>Carbamazépine</i> <i>Oxcarbazépine</i> <i>Phénobarbital</i> <i>Phénytoïne</i> <i>Primidone</i> <i>Felbamate</i>	↓ possible APV ◆ ρ 5	↓ possible ATV ◆ ρ 5	↓ possible DRV ◆ ρ 5	↓ possible IDV ◆ ρ 5	↓ 33 % LPV/r avec phénytoïne ↓ 31 % phénytoïne ◆ ρ 6

	Amprénavir (APV) et Fosamprénavir (FPV)	Atazanavir (ATV)	Darunavir (DRV)	Indinavir (IDV)	Lopinavir/ritonavir (LPV/r)
<i>Acide valproïque</i> <i>Lamotrigine</i>					↑ 38 % LPV avec acide valproïque ↓ possible acide valproïque ↓ 53 % lamotrigine ◆
Antidépresseurs	↑ possible antidépresseurs métabolisés au CYP3A4 ↓ 50 % paroxétine Δ 7	↑ possible antidépresseurs métabolisés au CYP3A4 Δ 7	↓ 49 % sertraline ↓ 39 % paroxétine Δ 7	↑ possible antidépresseurs métabolisés au CYP3A4 Δ 7	↑ possible antidépresseurs métabolisés au CYP3A4, 2D6 et du bupropion Δ 7
Antifongiques <i>Fluconazole</i>				↓ 19 % IDV avec fluconazole 400 mg NS	
<i>Kétoconazole,</i> <i>Itraconazole</i>	↑ 31 % APV avec kétoconazole ↑ 44 % kétoconazole ◆ 8	↑ 11 % ATV avec kétoconazole NS 8	↑ 42 % DRV avec kétoconazole ↑ 212 % kétoconazole ◆ 8	↑ 62 % IDV avec kétoconazole ◆ 8	↓ 13 % lopinavir/r avec kétoconazole ↑ 13 % kétoconazole ↑ 100 % itraconazole Δ 9
<i>Voriconazole</i>	Inconnu ◆	Inconnu ◆	Inconnu ◆	NS	↓ possible voriconazole ∅
Benzodiazépines et somnifères	↑ possible benzo Δ 10	↑ possible benzo Δ 10	↑ possible benzo Δ 10	↑ possible benzo Δ 10	↑ possible benzo Δ 10
Bêtabloquants		↑ 25 % aténolol Δ 11			↑ possible bêtabloquants Δ 11

	Amprénavir (APV) et Fosamprénavir (FPV)	Atazanavir (ATV)	Darunavir (DRV)	Indinavir (IDV)	Lopinavir/ritonavir (LPV/r)
Bloqueurs des canaux calciques	↑ possible bloqueurs des canaux calciques Δ 12	↑ 125 % diltiazem Δ 12	↑ possible bloqueurs des canaux calciques Δ 12	↑ 90 % amlodipine avec IDV/r Δ 12	↑ possible bloqueurs des canaux calciques Δ 12
Contraceptifs oraux	↓ 22 % FPV ↑ 18 % noréthindrone ◆ 13	↑ 48 % éthinylestradiol ↑ 110 % noréthindrone ◆ 13	↓ possible éthinylestradiol	↑ 22 % éthinylestradiol ↑ 26 % noréthindrone NS 13	↓ 42 % éthinylestradiol ↓ 17 % noréthindrone ◆ 13
Corticostéroïdes	↑ possible corticostéroïdes ↓ possible APV Δ 14	↑ possible corticostéroïdes ↓ possible ATV Δ 14	↑ possible corticostéroïdes ↓ possible DRV Δ 14	↑ possible corticostéroïdes ↓ possible IDV Δ 14	↑ possible corticostéroïdes ↓ possible IDV Δ 14
Dérivés de l'ergotamine	↑ dérivés de l'ergotamine Ø 15	↑ dérivés de l'ergotamine Ø 15	↑ dérivés de l'ergotamine Ø 15	↑ dérivés de l'ergotamine Ø 15	↑ dérivés de l'ergotamine Ø 15
Hypolipidémiants	↑ 130 % atorvastatine ↓ 27 % FPV ↓ 1 % FPV/r Δ ou Ø 16	↑ possible inhibiteur HMGCo-A-réductase Δ ou Ø 16	↑ 400 % atorvastatine ↑ 57-679 % pravastatine Δ ou Ø 16	↑ possible inhibiteur HMGCo-A-réductase Δ ou Ø 16	↑ 488 % atorvastatine ↑ 33 % pravastatine Δ ou Ø 16
Inhibiteur phosphodiesterase 5 (IPDE5) (sildénafil, tadalafil, vardénafil)	↑ probable IPDE5 Δ 17	↑ probable IPDE5 Δ 17	↑ 400 % sildénafil Δ 17	↑ 340 % sildénafil ↑ 1600 % vardénafil Δ 17	↑ probable IPDE5 Δ 17

	Amprénavir (APV) et Fosamprénavir (FPV)	Atazanavir (ATV)	Darunavir (DRV)	Indinavir (IDV)	Lopinavir/ritonavir (LPV/r)
Macrolides	↓ 35 % 14-OH-clarithromycine ↑ 18 % APV et du FPV NS	↑ 94 % clarithro ↓ 62 % 14-OH-clarithro ↑ 28 % ATV Δ 18	↑ 57 % clarithro Δ 18	↑ 53 % clarithromycine ↓ 49 % 14-OH-clarithro ↑ 29 % IDV Δ 18	↑ possible clarithromycine Δ 18
Méthadone	↓ 13-35 % méthadone ↓ 30 % APV Δ p 19	↑ possible méthadone	↓ possible méthadone Δ 20	↑ Cmin IDV NS	↓ 26-53 % méthadone Δ 20
Neuroleptiques et antipsychotiques	↑ possible quétiapine Δ 21	↑ possible quétiapine Δ 21	↑ possible quétiapine Δ 21	↑ possible quétiapine Δ 21	↑ possible quétiapine et neuroleptiques métabolisés par le CYP2D6 Δ 21
Rifabutine	↑ 193-204 % rifabutine ↓ 0-15 % APV Δ 22	↑ 110 % rifabutine ↓ 15 % ATV Δ 23	↑ rifabutine Δ 23	↑ 55-173 % rifabutine ↓ 32 % IDV Δ 24	↑ 300 % rifabutine ↑ 17 % LPV Δ 25
Rifampicine	↓ 82 % APV ∅	↓ 90 % ATV ∅	↓ DRV ∅	↓ 89 % IDV ↑ 73 % rifampine ∅	↓ 75 % LPV/r ∅ 25
Warfarine	↑ possible warfarine Δ selon INR	↑ possible warfarine Δ selon INR	↓ possible warfarine Δ selon INR	NS	↓ 21 % warfarine Δ selon INR

	Nelfinavir (NFV)	Ritonavir (RTV)	Saquinavir (SQV)	Tipranavir (TPV)
Analgésiques narcotiques	↓ possible morphine et hydromorphone Δ	↓ possible morphine, hydromorphone, codéine ↑ possible oxycodone ↑ possible buprénorphine ↓ 67 % mépéridine et ↑ 47 % métabolite neurotoxique de la mépéridine Δ 1		↓ possible morphine, hydromorphone, codéine ↑ possible oxycodone ↑ possible buprénorphine ↓ mépéridine et ↑ métabolite neurotoxique de la mépéridine Δ 1
Fentanyl et dérivés	↑ possible fentanyl ◆ 2	↑ 83 % fentanyl ◆ 2	↑ possible fentanyl ◆ 2	↑ possible fentanyl ◆ 2
Antiacides, anti-H2 et inhibiteur pompe à protons				↓ 25 % TPV avec antiacide ◆ 3
Antiarythmiques	◆ 4	◆ 4	◆ 4	◆ 4
Anticonvulsivants <i>Carbamazépine</i> <i>Oxcarbazépine</i> <i>Phénobarbital</i> <i>Phénytoïne</i> <i>Primidone</i> <i>Felbamate</i>	↓ 29 % phénytoïne ↓ possible NFV ◆ ρ 5	↓ possible RTV ↑ possible phénytoïne ↑ 100-300 % carbamazépine ◆ ρ 5	↓ possible SQV ◆ ρ 5	↓ possible TPV ↑ possible phénytoïne ◆ ρ 5
Acide valproïque Lamotrigine	↓ possible acide valproïque et lamotrigine	↓ possible acide valproïque et lamotrigine		↓ possible acide valproïque et lamotrigine

	Nelfinavir (NFV)	Ritonavir (RTV)	Saquinavir (SQV)	Tipranavir (TPV)
Antidépresseurs	↑ possible antidépresseurs métabolisés au CYP3A4 et du bupropion Δ 7	↑ possible antidépresseurs métabolisés au CYP3A4 et du bupropion ↑ 200 % trazodone ↑ 145 % désipramine Δ 7	↑ possible antidépresseurs métabolisés au CYP3A4 Δ 7	↑ possible antidépresseurs métabolisés au CYP3A4 et CYP2D6 Δ 7
Antifongiques <i>Fluconazole</i>		↑ 12 % RTV avec fluconazole 200 mg NS	↑ 30 % SQV avec fluconazole 400mg NS	↑ 56 % TPV ρ 8
<i>Kétoconazole,</i> <i>Itraconazole</i>	↑ 35 % NFV avec kétoconazole	↑ 340 % kétoconazole ↑ 18% RTV ◆ 26	↑ 130 % SQV avec kétoconazole ◆ 8	↑ possible kétoconazole et itraconazole ◆ 8
<i>Voriconazole</i>	Inconnu ◆	↓ 82 % du voriconazole ∅	Inconnu ◆	Inconnu ◆
Benzodiazépines et somnifères	↑ ou ↓ possible benzodiazépines Δ 10	↑ ou ↓ possible benzodiazépines Δ 10	↑ possible benzodiazépines Δ 10	↑ possible benzodiazépines Δ 10
Bêtabloquants		↑ possible bêtabloquants Δ 11		↑ possible bêtabloquants Δ 11
Bloqueurs des canaux calciques	↑ possible bloqueurs des canaux calciques Δ 12	↑ possible bloqueurs des canaux calciques Δ 12	↑ possible bloqueurs des canaux calciques Δ 12	↑ possible bloqueurs des canaux calciques Δ 12
Contraceptifs oraux	↓ 47 % éthinylestradiol ↓ 18 % noréthindrone ◆ 13	↓ 40 % éthinylestradiol ◆ 13		↓ 50 % éthinylestradiol ◆ 13

	Nelfinavir (NFV)	Ritonavir (RTV)	Saquinavir (SQV)	Tipranavir (TPV)
Corticostéroïdes	↑ possible corticostéroïde ↓ possible NFV Δ 14	↑ 37 % prednisone ↓ possible RTV Δ 14	↑ possible corticostéroïde ↓ possible SQV Δ 14	↑ possible corticostéroïde ↓ possible TPV Δ 14
Dérivés de l'ergotamine	↑ dérivés de l'ergotamine Ø 15	↑ dérivés de l'ergotamine Ø 15	↑ dérivés de l'ergotamine Ø 15	↑ dérivés de l'ergotamine Ø 15
Hypolipémiants	↑ 74 % atorvastatine ↑ 506 % simvastatine ↓ 35 % pravastatine ↓ possible fibrates Δ ou Ø 16	↑ 343 % atorvastatine ↓ 47 % pravastatine ↓ possible fibrates Δ ou Ø 16	avec SQV/r : ↑ 3059 % simvastatine ↑ 79 % atorvastatine ↓ 50 % pravastatine Δ ou Ø 16	↑ 8-10 fois atorvastatine Δ ou Ø 16
Inhibiteur phosphodiesterase 5 (IPDE5) (sildénafil, tadalafil, vardénafil)	↑ possible IPDE5 Δ 17	↑ 1100 % sildénafil ↑ 124 % tadalafil ↑ 4900 % vardénafil ↓ 20 % ritonavir (vardénafil) Δ 17	↑ 210 % sildénafil Δ 17	↑ possible IPDE5 Δ 17
Macrolides	↓ 28 % NFV ↑ 112 % azithromycine p 18	↑ 77 % clarithromycine ↑ 12 % RTV ↓ 100 % 14-OH-clarithromycine Δ 18	↑ 177 % SQV ↑ 45 % clarithromycine ↓ 24 % 14-OH-clarithromycine Δ 18	↑ 59 % TPV ↑ 19 % clarithromycine Δ 18
Méthadone	↓ 47 % méthadone Δ 20	↓ 32-40 % méthadone ↑ 62 % RTV Δ 20	NS	↓ possible méthadone Δ 20
Neuroleptiques et antipsychotiques	↑ possible quétiapine Δ 21	↓ 53 % olanzapine ↑ possible quétiapine et neuroleptiques métabolisés par le CYP2D6 Δ 21	↑ possible quétiapine Δ 21	↑ possible quétiapine et neuroleptiques métabolisés par le CYP2D6 Δ 21

	Nelfinavir (NFV)	Ritonavir (RTV)	Saquinavir (SQV)	Tipranavir (TPV)
Rifabutine	↑ 207 % rifabutine ↓ 32 % NFV Δ 27	↑ 400 % rifabutine ↑ 35 fois 25-O- désacétylrifabutine Δ 23	↑ 44 % rifabutine ↓ 45 % InviraseMD ↓ 47 % FortovaseMD Δ 28	↑ 190 % rifabutine Δ 23
Rifampicine	↓ 82 % NFV ∅	↓ 35-89 % RTV ↓ 35 rifampicine ∅	↓ 46-84 % SQV/r ∅ 25	↓ 80 % tipranavir ∅
Warfarine	↑ possible warfarine Δ selon INR	↓ 33 % warfarine Δ selon INR	↑ possible warfarine Δ selon INR	↓ possible warfarine Δ selon INR

RECOMMANDATIONS ET REMARQUES

1. La mépéridine est contre-indiquée chez les patients prenant du ritonavir car les doses doivent être accrues pour obtenir une efficacité, ce qui conduit à un taux élevé de normépéridine (métabolite neurotoxique) et augmente le risque de convulsions. La mépéridine peut être utilisée avec les autres IP à condition de faire un suivi étroit de la toxicité. Le ritonavir peut réduire la conversion de la codéine en métabolite actif, ce qui diminue l'efficacité de la codéine. La morphine et l'hydromorphone peuvent nécessiter une augmentation de la dose chez les patients prenant du ritonavir. À l'inverse, le ritonavir peut accroître les taux d'oxycodone, de fentanyl et de buprénorphine.
2. Risque de dépression respiratoire prolongée ou récurrente. Commencer avec de faibles doses et augmenter selon la tolérance.
3.
 - a) Les inhibiteurs de la pompe à protons (lansoprazole, oméprazole, pantoprazole, rabéprazole) sont à éviter avec l'atazanavir et l'indinavir.
 - b) Les antiacides (Maalox^{MD}, Tums^{MD}, etc.) doivent être pris au minimum 2 heures après ou 2 heures avant la dose d'IP pour atazanavir, amprénavir et tipranavir. Le fosamprénavir peut être donné avec les antiacides.
 - c) Les anti-H2 (cimétidine, famotidine, nizatidine, ranitidine) doivent être pris 2 heures après et 10 heures avant la dose d'atazanavir, et le ritonavir doit si possible être utilisé comme potentialisateur.
4. Les IP peuvent augmenter significativement les concentrations plasmatiques d'antiarythmiques, ce qui peut entraîner des effets secondaires graves. S'ils doivent être utilisés, l'effet des antiarythmiques (disopyramide, flécaïnides, amiodarone, quinidine, propafénone, mexilétine et lidocaïne) doit être suivi étroitement. Si indiqué, la digoxine peut être utilisée avec tous les IP, avec suivi de la digoxinémie.
5. Avec la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital, le felbamate, la primidone et l'oxcarbazépine, il y a risque de diminution de la surface sous la courbe des inhibiteurs de la protéase et risque de diminution de l'efficacité. Un cas d'échec de la thérapie antirétrovirale est rapporté avec la carbamazépine. Les solutions de rechange sont l'acide valproïque, le clobazam, la gabapentine, la lamotrigine, le lévétiracétam, la prégabaline, le topiramate et la vigabatrine.
6. Utiliser si possible un autre anticonvulsivant (voir la note ci-dessus). Une étude réalisée auprès de 20 patients conseille d'augmenter le lopinavir/ritonavir à 600/150 mg BID ou de le laisser à 400/100 mg BID avec ajout de ritonavir 100 mg BID lorsqu'il est combiné à la phénytoïne. Le lopinavir/ritonavir DIE ne doit pas être utilisé. Les taux de phénytoïne et de lopinavir doivent être suivis.

7. Antidépresseurs métabolisés par le CYP3A4 : amitriptyline, clomipramine, nortriptyline, imipramine, sertraline, trazodone.

Antidépresseurs métabolisés par le CYP2D6 : désipramine, doxépine, fluoxétine, fluvoxamine, imipramine, maprotiline, nortryptiline, paroxétine, trimipramine, venlafaxine.

Il est recommandé de commencer avec des doses plus faibles d'antidépresseurs, d'augmenter graduellement et d'ajuster selon la réponse du patient et l'apparition d'effets indésirables. Le citalopram, l'escitalopram et la mirtazapine provoqueraient moins cette interaction en raison des voies métaboliques multiples.

8. Le fluconazole peut être utilisé aux doses usuelles. Des doses de kétoconazole ou d'itraconazole supérieures à 200 mg ne sont pas recommandées. Les doses de ces IP n'ont pas à être ajustées. Surveiller les effets indésirables possibles, comme les effets gastro-intestinaux et hépatiques. Si la combinaison comprend du ritonavir, voir la note 26.
9. Diminuer la dose d'itraconazole de 50 %. Utiliser le lopinavir/ritonavir aux doses usuelles.
10. Une diminution de la dose peut être nécessaire pour l'alprazolam, le chlordiazépoxyde, le clonazépam, le clorazépate, le diazépam, l'estazolam, le flurazépam, la buspirone, la zopiclone, le trazodone. Il est possible d'avoir recours à une solution de rechange, soit les benzodiazépines glucuronidées (lorazépam, oxazépam, témazépam), qui ne demande pas de modification de la dose. À l'inverse, le ritonavir et le nelfinavir peuvent faire diminuer les concentrations des benzodiazépines glucuronidées. Le midazolam et le triazolam sont contre-indiqués. Toutefois, une dose unique de midazolam peut convenir dans le contexte d'une intervention médicale.
11. Interaction généralement mineure, qui peut se produire avec bisoprolol, carvedilol, labétalol, métoprolol ou propranolol. Dans certains cas, une diminution de la dose peut être nécessaire. Suivre l'effet sur la pression artérielle, la fréquence cardiaque et les effets secondaires des bêtabloquants. L'aténolol, le nadolol et le sotalol sont des solutions de rechange. L'atazanavir peut augmenter l'intervalle PR à l'ECG et causer un effet additif aux bêtabloquants.
12. Les IP peuvent accroître de façon significative l'effet des bloqueurs des canaux calciques (amlodipine, diltiazem, félodipine, isradipine, nicardipine, nifédipine, nimodipine, nisoldipine et vérapamil). Suivre l'effet sur la pression artérielle et la fréquence cardiaque ainsi que les effets secondaires des bloqueurs des canaux calciques. L'atazanavir peut augmenter l'intervalle PR à l'ECG et causer un effet additif aux bloqueurs des canaux calciques.
13. L'atazanavir et l'indinavir peuvent augmenter les effets secondaires des contraceptifs oraux tandis que les régimes contenant du ritonavir ou du nelfinavir peuvent en diminuer l'efficacité. L'utilisation d'une protection supplémentaire, comme le condom en latex, est recommandée. Il ya plus de toxicité hépatique lors de l'administration du fosamprénavir et de contraceptifs oraux.

14. Dans les premières semaines, une augmentation de l'efficacité et des effets secondaires des corticostéroïdes est possible. Utiliser la dose minimale efficace, et pour la durée la plus courte possible. À long terme, une diminution de l'efficacité de l'IP est possible, bien que théorique, par induction du CYP3A4 et de la PGP. L'utilisation de fluticasone inhalé (Flovent^{MD}, Flonase^{MD}) a été associée à la diminution du cortisol endogène, à l'insuffisance surrénalienne et au syndrome de Cushing chez les patients prenant du ritonavir. Cette association n'est pas recommandée, à moins que le bénéfice du corticostéroïde dépasse les risques d'effets systémiques. Les conséquences de cette interaction pourraient être moins importantes avec le budésonide (Pulmicort^{MD}), le ciclesonide (Alvesco^{MD}) et la béclo méthasone (Béconase^{MD}) étant donné leur demi-vie plus courte.
15. Les dérivés de l'ergot (ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine, méthylergonovine) sont contre-indiqués en raison du risque de vasoconstriction prolongée. Les solutions de rechange sont le sumatriptan, le rizatriptan et le zolmitriptan. Le naratriptan est métabolisé par le CYP3A4. Une surveillance s'impose s'il est associé à un IP.
16. La simvastatine et la lovastatine sont contre-indiquées avec les IP. Il est recommandé d'utiliser l'atorvastatine avec prudence et de commencer avec 10 mg. Les enzymes hépatiques et les CK doivent être surveillés. La fluvastatine est métabolisée surtout par le CYP2C9 et s'avère donc une solution de rechange présentant peu de risques. Toutefois, la fluvastatine inhibe le CYP2C9, ce qui peut ainsi empêcher la transformation du nelfinavir en son métabolite actif. Bien que moins efficace, la pravastatine n'est pas significativement métabolisée par le CYP450 et présente moins de risques, sauf avec le darunavir; cette combinaison est d'ailleurs contre-indiquée. Peu de données sont disponibles sur l'utilisation de la rosuvastatine et de l'ézétimibe, mais ils pourraient théoriquement être utilisés aux doses usuelles.
17. Le tadalafil et le vardénafil sont contre-indiqués avec les IP selon leur monographie. L'effet pharmacologique des IPDE5 peut persister plus de 72 heures chez certains patients avec une toxicité aux IPDE5. Effets possibles : étourdissements, troubles gastro-intestinaux, céphalées, rougeurs (« flushing »), congestion nasale, changement de la vision (difficulté à différencier le bleu et le vert), hypotension, syncope et priapisme. Si les IPDE5 doivent tout de même être utilisés, les doses peuvent être ajustées de la façon suivante : sildénafil (Viagra^{MD}), 25 mg Q48H; tadalafil (Cialis^{MD}), 10 mg Q72H. Quant au vardénafil (Levitra^{MD}), il est non recommandé.

18. Les IP augmentent les taux de clarithromycine, ce qui peut augmenter l'intervalle QT et favoriser les arythmies. De plus, les IP réduisent le métabolite actif 14-OH-clarithromycine, ce qui réduit l'activité contre les bactéries à gram négatif tel H. influenza et H pylori. Pour couvrir les Gram négatifs, choisir une solution de rechange. Pour les autres infections, il est recommandé de diminuer la dose en présence d'insuffisance rénale : 30-60 ml/min = ↓ 50 % de la dose, < 30 ml/min = ↓ 75 % de la dose. La monographie de l'atazanavir recommande de diminuer d'emblée la dose de 50 %. Bien que les monographies des IP ne donnent pas de recommandations particulières pour l'érythromycine, il est plus prudent de l'éviter en raison des risques d'augmentation de l'intervalle QT et de torsade de pointe. Dans tous les cas, l'azithromycine peut être employée aux doses usuelles.
19. Suivre les signes de sevrage aux opiacés et ajuster la dose de méthadone au besoin. Si l'amprénavir est donné sans ritonavir, il risque d'être moins efficace.
20. Suivre les signes de sevrage aux opiacés et ajuster la dose de méthadone au besoin. Malgré les variations significatives des concentrations plasmatiques de méthadone, peu de patients ont eu besoin d'une augmentation de la dose de méthadone dans les cas rapportés.
21. Le pimozide est contre-indiqué avec tous les IP en raison du risque d'arythmie. Pour les neuroleptiques métabolisés par le CYP2D6 : chlorpromazine, clozapine, halopéridol, perphénazine, thioridazine, méthotriméprazine, loxapine, rispéridone, suivre les effets secondaires et réduire les doses au besoin.
22. La rifabutine est associée à une augmentation du risque d'uvéite et du risque de toxicités hématologiques et hépatiques. Il est recommandé de diminuer de 50 % la dose de rifabutine, soit 150 mg DIE ou 300 mg deux à trois fois par semaine. Les solutions de rechange sont : la clarithromycine ou l'azithromycine pour la prophylaxie du MAC; la clarithromycine, l'azithromycine et l'éthambutol pour le traitement du MAC. Si la combinaison comprend du ritonavir, voir la note 23 ci-dessous.
23. La rifabutine est associée à une augmentation du risque d'uvéite et du risque de toxicités hématologiques et hépatiques liées à la rifabutine. Il est recommandé de diminuer de 75 % la dose de rifabutine, soit 150 mg aux deux jours ou trois fois par semaine. Les solutions de rechange sont : la clarithromycine ou l'azithromycine pour la prophylaxie du MAC; la clarithromycine, l'azithromycine et l'éthambutol pour le traitement du MAC. Utiliser la dose usuelle de l'IP potentialisé.
24. Il est recommandé de diminuer de 50 % la dose de rifabutine, soit 150 mg DIE ou 300 mg deux à trois fois par semaine, et d'augmenter l'indinavir à 1000 ou 1200 mg Q8H. Si la combinaison comprend du ritonavir, voir plutôt la note 23.
25. Combinaison non recommandée car très hépatotoxique. Comme solution de rechange, la rifabutine à une dose de 150 mg aux deux jours ou trois fois par semaine est préconisée.

26. En combinaison avec le ritonavir jusqu'à 400 mg par jour : diminuer la dose de kétoconazole ou d'itraconazole de 50 % et surveiller les effets indésirables possibles (effets gastro-intestinaux et hépatiques). Ritonavir plus de 400 mg par jour : éviter itraconazole et kétoconazole. En administration par voie intraveineuse, l'amphotéricine B et la caspofungine peuvent être utilisées.
27. Il est recommandé de diminuer de 50 % la dose de rifabutine, soit 150 mg DIE ou 300 mg deux à trois fois par semaine. Le nelfinavir peut être donné à la dose habituelle de 1250 mg Q12H ou augmenté à 1000 mg Q8H.
28. La combinaison du saquinavir seul comme inhibiteur de la protéase virale avec la rifabutine est à éviter. Si la combinaison comprend du ritonavir, voir plutôt la note 23.

Tableau 13. Principales caractéristiques des INTI

Nom générique	Abacavir	Didanosine	Lamivudine	Stavudine	Emtricitabine	Ténofovir	Zidovudine
Abréviation	ABC	ddI EC	3TC	d4T	FTC	TDF	AZT
Nom commercial	Ziagen ^{MD}	Videx EC ^{MD}	3TC ^{MD} , Heptovir ^{MD}	Zérit ^{MD}	Emtriva ^{MD} Non disponible	Viread ^{MD}	Rétrovir ^{MD}
Présentation	Comprimés de 300 mg Solution orale de 20 mg/ml	Solution orale de 10 mg/ml Capsules entérosolubles de 125, 200, 250 ou 400 mg	Comprimés de 100, 150 ou 300 mg Solution orale de 10 mg/ml	Capsules de 15, 20, 30 ou 40 mg Solution orale de 1 mg/ml	Capsules de 200 mg Solution orale de 10 mg/ml La solution orale et les comprimés ne sont pas interchangeables mg pour mg.	Comprimés de 300 mg	Capsules de 100 mg Solution orale de 10 mg/ml
Coût mensuel approximatif	450,00 \$	370,00 \$	340,00 \$	325,00 \$	ND*	495,00 \$	400,00 \$
Posologie(s) recommandée(s) Pour l'adulte	300 mg BID ou 600 mg DIE Trizivir ^{MD 1} : 1 comprimé BID Kivexa ^{MD 2} : 1 comprimé DIE	≥ 60 kg : 400 mg DIE < 60 kg : 250 mg DIE	≥ 50 kg : 150 mg BID ou 300 mg DIE < 50 kg : 2 mg/kg BID Combivir ^{MD 3} : 1 comprimé BID Trizivir ^{MD 1} : 1 comprimé BID Kivexa ^{MD 2} : 1 comprimé DIE	≥ 60 kg : 40 mg BID < 60 kg : 30 mg BID	200 mg (1 comprimé) DIE 240 mg (24 ml) DIE Truvada ^{MD 4} : 1 comprimé DIE	300 mg DIE Truvada ^{MD 4} : 1 comprimé DIE	500 à 600 mg par jour (5 ou 6 capsules en 2 ou 3 prises/jour) Combivir ^{MD 3} : 1 comprimé BID Trizivir ^{MD 1} : 1 comprimé BID

* ND Non disponible

Nom générique	Abacavir	Didanosine	Lamivudine	Stavudine	Emtricitabine	Ténofovir	Zidovudine
Ajustement de posologie	Ajuster selon la fonction hépatique	Ajuster selon la fonction rénale, les interactions et le poids	Ajuster selon la fonction rénale et le poids	Ajuster selon la fonction rénale et le poids	Ajuster selon la fonction rénale et la formulation	Ajuster selon la fonction rénale	Ajuster selon la fonction rénale et si anémie
Administration	Avec ou sans nourriture	À jeun, une heure et demie avant de manger ou deux heures après (↓ 50 % de la biodisponibilité avec nourriture).	Avec ou sans nourriture	Avec ou sans nourriture	Avec ou sans nourriture	Avec ou sans nourriture	Avec ou sans nourriture Éviter les repas riches en gras car ceux-ci peuvent diminuer de 57 % la concentration plasmatique de la zidovudine.

Nom générique	EFFETS INDÉSIRABLES SPÉCIFIQUES
Abacavir	Effets dermatologiques : éruptions cutanées +/- prurit Hypersensibilité (5 %) : atteinte multiorganique. Présence d'éruption cutanée ou de symptômes d'au moins deux des groupes suivants : fièvre, nausées, vomissements, diarrhée ou douleur à l'estomac, grande fatigue, courbatures ou sensation de malaise général, maux de gorge, essoufflement ou toux. Cesser l'abacavir et ne jamais le reprendre.
Didanosine	Effets neurologiques : neuropathies périphériques Effets gastro-intestinaux : diarrhée, douleurs abdominales, xérostomie, dysgueusie Effets pancréatiques : ↑ amylases, lipases et pancréatite Effets hépatiques : ↑ enzymes hépatiques et hépatite. Le risque est plus important lorsque la didanosine est associée à la stavudine.
Lamivudine	La lamivudine est généralement bien tolérée. Effets hématologiques : anémie, neutropénie (surtout lorsque la lamivudine est associée à la zidovudine) Effets pancréatiques : ↑ amylases, lipases et pancréatite
Stavudine	Effets neurologiques : neuropathies périphériques Effets hépatiques : ↑ transaminases hépatiques et hépatite. Le risque est plus important lorsque la stavudine est associée à la didanosine. Effets généraux : lipoatrophie Effets hématologiques : macrocytose, rare cas d'anémie, de neutropénie et de thrombocytopénie Effets pancréatiques : ↑ amylases, lipases et pancréatite Effets métaboliques : hyperlipidémie
Emtricitabine	L'emtricitabine est généralement bien tolérée. Effets dermatologiques : éruptions cutanées, pigmentation des paumes et des plantes
Ténofovir	Effets rénaux : toxicité rénale aiguë et syndrome de Fanconi Effets dermatologiques : éruptions cutanées Effets osseux : ostéomalacie
Zidovudine	En début de traitement : nausées, céphalées, insomnie, asthénie, anorexie, vomissements Effets hématologiques : macrocytose, neutropénie, anémie, thrombocytopénie Effets dermatologiques : pigmentation des ongles et de la peau Effets musculaires : myopathie, myalgie Effets généraux : lipoatrophie
	EFFETS INDÉSIRABLES COMMUNS
	Effets gastro-intestinaux : nausées, vomissements, diarrhée, anorexie, flatulences, douleurs abdominales Effets généraux : céphalées, malaises, asthénie, insomnie, myalgies, vertiges Toxicité mitochondriale : syndrome de lipoatrophie, neuropathies périphériques ; acidose lactique et stéatose hépatique. La stavudine, la zidovudine et la didanosine seraient les plus impliquées, alors que le ténofovir et l'abacavir le seraient moins.

1. Le Trizivir^{MD} consiste en la combinaison de zidovudine 300 mg, de lamivudine 150 mg et d'abacavir 300 mg.
2. Le Kivexa^{MD} consiste en la combinaison de lamivudine 300 mg et d'abacavir 600 mg.
3. Le Combivir^{MD} consiste en la combinaison de zidovudine 300 mg et de lamivudine 150 mg.
4. Le Truvada^{MD} consiste en la combinaison de ténofovir 300 mg et d'emtricitabine 200 mg.

Symboles utilisés pour le tableau 13

↑ : augmentation

↓ : diminution

Les effets secondaires soulignés sont des effets distinctifs à surveiller plus particulièrement.

Tableau 14. Principales caractéristiques des INNTI

Nom générique	Delavirdine	Éfavirenz	Névirapine
Abréviation	DLV	EFV	NVP
Nom commercial	Rescriptor ^{MD}	Sustiva ^{MD}	Viramune ^{MD}
Présentation	Comprimés de 100 mg	Capsules de 50, 100 ou 200 mg Comprimés de 600 mg	Comprimés de 200 mg
Coût mensuel approximatif	350,00 \$	475,00 \$	355,00 \$
Posologie recommandée pour l'adulte	400 mg TID ou 600 mg BID	600 mg au coucher ou plus tôt dans la soirée si trop de somnolence le matin	200 mg DIE pendant 14 jours Par la suite, 200 mg BID ou 400 mg DIE
Ajustement de posologie	Ajuster selon les interactions	Ajuster selon les interactions	En présence d'une réaction cutanée durant les 14 premiers jours de traitement, ne pas augmenter le dosage à BID avant la résolution des symptômes cutanés.
Administration	Avec ou sans nourriture Avaler en entier ou diluer les comprimés dans 90 ml (3 oz) d'eau ou de jus acide, ce qui augmente l'absorption de la delavirdine	Avec ou sans nourriture Éviter les repas gras car ↑ de la biodisponibilité de 50 % et risque d'augmenter les effets indésirables	Avec ou sans nourriture

Nom générique	Delavirdine	Éfavirenz	Névirapine
Effets indésirables spécifiques		<p>Effets au niveau du système nerveux central : étourdissements, insomnie, somnolence, troubles de la concentration, rêves bizarres et euphorie. Ces effets apparaissent quelques heures après la première prise et durent quelques heures. Ils disparaissent progressivement dans les 2 à 4 semaines qui suivent.</p> <p>Effets métaboliques : ↑ triglycérides et cholestérol (HDL surtout)</p> <p>L'éfavirenz serait tératogène chez le singe.</p> <p>Généralement, l'éfavirenz ne doit pas être utilisé chez les femmes qui désirent une grossesse ou qui n'utilisent pas une méthode de contraception efficace, ni chez la femme enceinte (particulièrement pendant le 1^{er} trimestre).</p>	<p>Hypersensibilité : éruptions cutanées accompagnées de symptômes constitutionnels tels que fièvre, arthralgie, myalgie, lymphadénopathie, et atteintes viscérales telles qu'hépatite, éosinophilie, granulocytopenie et dysfonction rénale.</p> <p>Des cas de syndrome de Stevens-Johnson et d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse ont été signalés.</p> <p>Consultation médicale d'urgence</p> <p>Effets hépatiques : ↑ enzymes hépatiques et hépatite (plus fréquentes lorsque le traitement est amorcé chez les femmes dont le décompte des lymphocytes CD4 est supérieur à 250 et chez les hommes lorsqu'il est supérieur à 400). On recommande un suivi des enzymes hépatiques aux 2 semaines pour les 18 premières semaines de traitement.</p> <p>Effets hématologiques : neutropénie</p>
Effets indésirables communs	<p>Effets dermatologiques : éruptions cutanées transitoires apparaissant généralement dans les premières semaines et disparaissant habituellement par la suite. Si fièvre, atteinte des muqueuses ou effets systémiques, consultation médicale d'urgence.</p> <p>Effets gastro-intestinaux : nausées, vomissements et diarrhée</p> <p>Effets hépatiques : ↑ enzymes hépatiques et hépatite</p> <p>Effets généraux : céphalées</p>		

Tableau 15. Principales caractéristiques des IP

Nom générique	Atazanavir	Darunavir	Fosamprénavir	Indinavir	Lopinavir/r
Abréviation	ATV	DRV	FPV	IDV	LPV/r
Nom commercial	Reyataz ^{MD}	Prezista ^{MD}	Telzir ^{MD}	Crixivan ^{MD}	Kaletra ^{MD}
Présentation	Capsules de 150, 200 ou 300 mg	Comprimés de 300 mg	Comprimés de 700 mg Suspension orale de 50 mg/ml	Capsules de 200 ou 400 mg Les capsules doivent être conservées dans leur contenant original avec les dessicatifs.	Capsules combinant 133 mg de LPV + 33 mg de RTV Comprimés combinant 200 mg de LPV + 50 mg de RTV Solution orale de 80 mg de LPV + 20 mg de RTV par ml La solution orale et les capsules doivent être conservées au réfrigérateur. Elles peuvent être conservées à la température ambiante (< 25 °C) pour un maximum de 42 jours.
Coût mensuel approximatif	606,06 \$	835,20 \$	465,88 \$	484,80 \$ pour 180 capsules de 400 mg	605,04 \$
Posologie recommandée pour l'adulte ¹	400 mg DIE ou 300 mg DIE en association avec RTV 100 mg DIE	600 mg BID en association avec RTV 100 mg BID	700 mg BID en association avec RTV 100 mg BID ou 1400 mg DIE en association avec RTV 200 mg DIE ² Le FPV n'est pas administré comme seul IP.	800 mg TID ou 800 mg BID en association avec RTV 100 à 200 mg BID ou IDV/RTV 400 mg/400 mg BID	400 mg de lopinavir + 100 mg de ritonavir BID 800 mg de LPV + 200 mg de RTV DIE ²

Nom générique	Atazanavir	Darunavir	Fosamprénavir	Indinavir	Lopinavir/r
Ajustement de posologie	Ajuster selon la fonction hépatique et les interactions	Inconnu	Ajuster selon la fonction hépatique et les interactions	Ajuster selon la fonction hépatique et les interactions	Ajuster selon les interactions
Administration	Avec nourriture	Avec repas ou collation	Les comprimés peuvent être pris avec ou sans nourriture. La suspension orale devrait être prise à jeun.	À jeun ou avec une collation légère Boire beaucoup d'eau ou de liquide (au moins 1,5 l/jour) pour éviter les néphrolithiases.	Capsules avec nourriture Comprimés avec ou sans nourriture
Effets indésirables spécifiques	Effets généraux : ↑ bilirubine indirecte (asymptomatique) Effets cardiovasculaires : prolongation de l'intervalle PR	Le DRV est un sulfonamide. Chez les personnes allergiques aux sulfamidés, le DRV peut être prescrit, mais il faut surveiller attentivement l'apparition de réaction allergique.	Effets dermatologiques : éruptions cutanées Le FPV est un sulfamidé. Surveiller attentivement l'apparition de réaction allergique chez les personnes allergiques aux sulfamidés. Des cas de syndrome de Stevens-Johnson ont été rapportés.	Effets gastro-intestinaux : dysgueusie Effets rénaux : néphrolithiase, cas d'insuffisance rénale aiguë et chronique signalés Effets généraux : ↑ bilirubine (asymptomatique) Effets dermatologiques : xérodémie, paronychie, alopecie	Effets pancréatiques : ↑ amylases, lipases et pancréatite due à l'hypertriglycémie
Effets indésirables communs	Effets gastro-intestinaux : nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, flatulences Effets métaboliques : ↑ triglycérides et cholestérol (se produirait le plus souvent avec les IP potentialisés alors que l'atazanavir aurait un effet neutre sur les lipides), hyperglycémie (cas de diabète) Effets hépatiques : ↑ enzymes hépatiques, hépatite Effets généraux : céphalées, asthénie, insomnie, lipoaccumulation (graisse viscérale, bosse de bison), saignements chez les hémophiles Effets dermatologiques : éruptions cutanées Effets osseux : ostéopénie, ostéoporose et ostéonécrose				

1. En ce qui concerne les posologies des IP en association avec le ritonavir, seules les plus courantes sont présentées dans ce tableau. Les doses pourraient être individualisées selon les résultats des dosages plasmatiques. Voir le tableau 16 pour connaître les posologies à utiliser lorsque plus d'un IP actif est administré.
2. La posologie DIE de fosamprénavir et de lopinavir potentialisés n'est pas recommandée pour les patients expérimentés aux IP.

Nom générique	Nelfinavir	Ritonavir	Saquinavir	Tipranavir
Abréviation	NFV	RTV	SQV	TPV
Nom commercial	Viracept ^{MD}	Norvir ^{MD}	Invirase ^{MD} (INV)	Aptivus ^{MD}
Présentation	Comprimés de 250 ou 625 mg	Capsules de 100 mg Solution orale de 80 mg/ml Conserver les capsules au réfrigérateur. Elles peuvent être conservées à la température ambiante (< 25 °C) pour un maximum de 30 jours. La solution orale doit être conservée à la température de la pièce et ne doit pas être réfrigérée.	Capsules dures de 200 mg Comprimés de 500 mg	Capsules de 250 mg Conserver au réfrigérateur. Les capsules peuvent être conservées à la température ambiante (< 25 °C) pour un maximum de 60 jours.
Coût mensuel approximatif	546,00 \$	163,50 \$ pour 120 capsules	491,40 \$ pour 270 capsules 200 mg et 504,00 \$ pour 120 comprimés 500 mg	990,00 \$
Posologie recommandée pour l'adulte ¹	1250 mg BID Il est recommandé de ne pas espacer les 2 doses de plus de 14 heures.	100 mg DIE ou 100 à 400 mg BID en association avec d'autres IP	1000 mg BID en association avec RTV 100 mg BID ou 2000 mg DIE en association avec RTV 100 mg DIE L'Invirase ^{MD} n'est plus administré comme seul IP.	500 mg BID en association avec RTV 200 mg BID Le TPV n'est pas administré comme seul IP.
Ajustement de posologie	Ajuster selon les interactions	Ajuster selon les interactions	Ajuster selon les interactions	Ajuster selon les interactions
Administration	Avec repas ou collation	Avec nourriture La solution orale contient 43 % d'alcool.	Avec nourriture	Avec nourriture

Nom générique	Nelfinavir	Ritonavir	Saquinavir	Tipranavir
Effets indésirables spécifiques	<p>Effets gastro-intestinaux : diarrhée</p> <p>Hypersensibilité : risque d'allergie au colorant bleu des comprimés de 250 mg</p>	<p>Effets gastro-intestinaux : dysgueusie, anorexie, irritation locale de la gorge</p> <p>Effets neurologiques : paresthésies péribuccales et périphériques</p>	Voir effets indésirables communs	<p>Effets hépatiques : hépatite, cas d'insuffisance hépatique</p> <p>Le TPV est un sulfonamide. Chez les personnes allergiques aux sulfamidés, le TPV peut être prescrit mais il faut surveiller attentivement l'apparition de réaction allergique.</p>
Effets indésirables communs	<p>Effets gastro-intestinaux : nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, flatulences</p> <p>Effets métaboliques : ↑ triglycérides et cholestérol (se produirait le plus souvent avec les IP potentialisés alors que l'atazanavir aurait un effet neutre sur les lipides), hyperglycémie (cas de diabète)</p> <p>Effets hépatiques : ↑ enzymes hépatiques, hépatite</p> <p>Effets généraux : céphalées, asthénie, insomnie, lipoaccumulation (graisse viscérale, bosse de bison), saignements chez les hémophiles</p> <p>Effets dermatologiques : éruptions cutanées</p> <p>Effets osseux : ostéopénie, ostéoporose et ostéonécrose</p>			

1. En ce qui concerne les posologies des IP en association avec le ritonavir, seules les plus courantes sont présentées dans ce tableau. Les doses pourraient être individualisées selon les résultats des dosages plasmatiques. Voir le tableau 16 pour connaître les posologies à utiliser lorsque plus d'un IP actif est administré.
2. La posologie DIE de fosamprénavir et de lopinavir potentialisés n'est pas recommandée pour les patients expérimentés aux IP.

Tableau 16. Posologie des principales combinaisons d'IP avec d'autres IP, avec des INNTI ou en présence de ténofovir

Atazanavir	Posologies conseillées
Atazanavir + Ritonavir	Atazanavir 300 mg DIE + Ritonavir 100 mg DIE
Atazanavir + Éfavirenz	Atazanavir 300/400 mg DIE + Ritonavir 100 mg DIE + Éfavirenz 600 mg DIE
Atazanavir + Névirapine	Atazanavir 300/400 mg DIE + Ritonavir 100 mg DIE + Névirapine 200 mg BID ou 400 mg DIE
Atazanavir + Saquinavir	Atazanavir 300 mg + Saquinavir 1600 mg DIE + Ritonavir 100 mg DIE
Atazanavir + Ténofovir	Atazanavir 300 + Ritonavir 100 mg DIE + Ténofovir 300 mg DIE

Darunavir	Posologies conseillées
Darunavir + Ritonavir	Darunavir 600 mg BID + Ritonavir 100 mg BID
Darunavir + Ritonavir + Atazanavir	Darunavir 600 mg BID + Ritonavir 100 mg BID + Atazanavir 300 mg DIE
Darunavir + Éfavirenz	Darunavir 600 mg BID + Ritonavir 100 mg BID + Éfavirenz 600 mg DIE
Darunavir + Névirapine	Darunavir 600 mg BID + Ritonavir 100 mg BID + Névirapine 200 mg BID

Fosamprénavir	Posologies conseillées
Fosamprénavir + Ritonavir	Fosamprénavir 700 mg BID + Ritonavir 100 mg BID ou Fosamprénavir 1400 mg DIE + Ritonavir 200 mg DIE (uniquement pour les patients n'ayant jamais été exposés à la thérapie antirétrovirale)
Fosamprénavir + Éfavirenz	Fosamprénavir 700 mg BID + Ritonavir 200 mg BID + Éfavirenz 600 mg DIE ou Fosamprénavir 1400 mg DIE + Ritonavir 300 mg DIE + Éfavirenz 600 mg DIE
Fosamprénavir + Lopinavir/r	Fosamprénavir 1400 mg BID + Lopinavir/r 600/150 mg BID
Fosamprénavir + Névirapine	Fosamprénavir 700 mg BID + Ritonavir 100 mg BID + Névirapine 200 mg BID ou 400 mg DIE
Fosamprénavir + Saquinavir	Fosamprénavir 700 mg BID + Ritonavir 100 ou 200 mg BID + Saquinavir 1000 mg BID

Indinavir	Posologies conseillées
Indinavir + Ritonavir	Indinavir 800 mg BID + Ritonavir 100/200 mg BID ou Indinavir 400 mg BID + Ritonavir 400 mg BID
Indinavir + Éfavirenz	Indinavir 800 mg BID + Ritonavir 200 mg BID + Éfavirenz 600 mg DIE
Indinavir + Névirapine	Indinavir 800 mg BID + Ritonavir 200 mg BID + Névirapine 200 mg BID ou 400 mg DIE

Lopinavir/ritonavir	Posologies conseillées
Lopinavir/ritonavir	Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID Lopinavir/ritonavir 800/200 mg DIE (uniquement pour les patients n'ayant jamais été exposés à la thérapie antirétrovirale)
Lopinavir/ritonavir + Éfavirenz	Lopinavir/ritonavir 600/150 mg BID + Éfavirenz 600 mg DIE
Lopinavir/ritonavir + Fosamprénavir	Lopinavir/ritonavir 600/150 mg BID + Fosamprénavir 1400 mg BID
Lopinavir/ritonavir + Nelfinavir	Lopinavir/ritonavir 600/150 mg BID + Nelfinavir 1000 mg BID
Lopinavir/ritonavir + Névirapine	Lopinavir/ritonavir 600/150 mg BID + Névirapine 200 mg BID
Lopinavir/ritonavir + Saquinavir	Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID + Saquinavir 1000 mg BID

Saquinavir	Posologies conseillées
Saquinavir + Ritonavir	Saquinavir 1000 mg BID + Ritonavir 100 mg BID ou Saquinavir 1600 ou 2000 mg DIE + Ritonavir 100 mg DIE ou Saquinavir 400 mg BID + Ritonavir 400 mg BID
Saquinavir + Éfavirenz	Saquinavir 1000 mg BID + Ritonavir 200 mg BID + Éfavirenz 600 mg DIE
Saquinavir + Névirapine	Saquinavir 1000 mg BID + Ritonavir 200 mg BID + Névirapine 200 mg BID
Saquinavir + Lopinavir/ritonavir	Saquinavir 1000 mg BID + Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID

Tipranavir	Posologies conseillées
Tipranavir + Ritonavir	Tipranavir 500 mg BID + Ritonavir 200 mg BID
Tipranavir + Éfavirenz	Tipranavir 500 mg BID + Ritonavir 200 mg BID + Éfavirenz 600 mg DIE
Tipranavir + Névirapine	Tipranavir 500 mg BID + Ritonavir 200 mg BID + Névirapine 200 mg BID

Bibliographie

1. MELLORS, JOHN W, et autres. « Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus plasma », *Science*, vol. 272, n° 5265, mai 1996, p. 1167-1170.
2. JACQUEZ, JOHN A. « Mother-to-child transmission of HIV-1 », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology*, vol. 16, n° 4, décembre 1997, p. 284-292.
3. NETTLES, RICHARD E, et autres. « Intermittent HIV-1 viremia (Blips) and drug resistance in patients receiving HAART », *Journal of the American Medical Association*, vol. 293, n° 7, février 2005, p. 817-829.
4. NAPRAVNIK, SONIA, et autres. « HIV-1 drug resistance evolution among patients on potent combination antiretroviral therapy with detectable viremia », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 40, n° 1, septembre 2005, p. 34-40.
5. BARIL, JEAN-GUY, et autres. *Prévention des infections opportunistes chez les adultes infectés par le VIH*, ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec, Québec, 2002, 80 p.
6. DURANT JACQUES, et autres. « Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: the VIRADAPT randomised controlled trial », *Lancet*, vol. 353, n° 9171, juin 1999, p. 2195-2199.
7. BAXTER, JOHN D, et autres. « A randomized study of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing in patients failing therapy. CPCRA 046 Study Team for the Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS », *AIDS*, vol. 14, n° 9, juin 2000, p. F83-93.
8. COHEN, CALVIN, et autres. « A randomized trial assessing the impact of phenotypic resistance testing on antiretroviral therapy », *AIDS*, vol. 16, n° 4, mars 2002, p. 579-588.
9. TURAL, CRISTINA, et autres. « Clinical utility of HIV-1 genotyping and expert advice: the Havana trial », *AIDS*, vol. 16, n° 2, janvier 2002, p. 209-218.
10. HAVLIR, DIANE, et autres. « Prevalence and predictive value of intermittent viremia with combination HIV therapy », *Journal of the American Medical Association*, vol. 286, n° 2, juillet 2001, p. 171-179.
11. REGAZZI, MARIO, et autres. « Pharmacokinetic variability and strategy for therapeutic drug monitoring of saquinavir (SQV) in HIV-1 infected individuals », *British Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 47, n° 4, avril 1999, p. 379-382.
12. MARZOLINI, CATIA, et autres. « Nelfinavir plasma levels under twice-daily and three-times-daily regimens: high interpatient and low inpatient variability », *Therapeutic Drug Monitoring*, vol. 23, n° 4, août 2001, p. 394-398.
13. FLETCHER, COURTNEY V, et autres. « Concentration-controlled compared with conventional antiretroviral therapy for HIV infection », *AIDS*, vol. 16, n° 4, mars 2002, p. 551-560.
14. MASQUELIER, BERNARD, et autres. « Human immunodeficiency virus type 1 genotypic and pharmacokinetic determinants of the virological response to lopinavir-ritonavir-containing therapy in protease inhibitor-experienced patients », *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 46, n° 9, septembre 2002, p. 2926-2932.
15. PELLEGRIN, ISABELLE, et autres. « Virologic response to nelfinavir-based regimens: pharmacokinetics and drug resistance mutations (VIRAPHAR study) », *AIDS*, vol. 16, n° 10, juillet 2002, p. 1331-1340.
16. ACOSTA, EDWARD P, et autres. « Indinavir concentrations and antiviral effect », *Pharmacotherapy*, vol. 19, n° 6, juin 1999, p. 708-712.
17. VELDKAMP, AGNES I, et autres. « High exposure to nevirapine in plasma is associated with an improved virological response in HIV-1-infected individuals », *AIDS*, vol. 15, n° 9, juin 2001, p. 1089-1095.
18. MARZOLINI, CATIA, et autres. « Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients », *AIDS*, vol. 15, n° 1, janvier 2001, p. 71-75.
19. GONZALEZ DE REQUENA, DANIEL, et autres. « Liver toxicity caused by nevirapine », *AIDS*, vol. 16, n° 2, janvier 2002, p. 290-291.
20. DIELEMAN, JEANNE P, et autres. « Urological complaints in relation to indinavir plasma concentrations in HIV-infected patients », *AIDS*, vol. 13, n° 4, mars 1999, p. 473-478.
21. GONZALES DE REQUENA, DANIEL, et autres. *Atazanavir Trough is associated with efficacy and safety at 24 weeks: Definition of therapeutic range*, 6th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, 28-30 avril 2005, Quebec, abrégé 60.
22. BURGER, DAVID, et autres. « Therapeutic drug monitoring of nelfinavir and indinavir in treatment-naïve HIV-1-infected individuals », *AIDS*, vol. 17, n° 8, mai 2003, p. 1157-1165.
23. SHEEHAN, NANCY. « Le suivi thérapeutique des antirétroviraux : théories et controverses », *Pharmactuel*, vol. 37, n° 1, janvier-février 2004, p. 21-34.
24. PEYTAVIN, GILLES, et autres. « Association indinavir-ritonavir : résultats pharmacologiques et tolérance chez les patients infectés par le VIH », *La Presse médicale*, vol. 30, n° 15, avril 2001, p. 731-735.
25. KITAHATA, MARI M, et autres. « Physicians' experience with the acquired immunodeficiency syndrome as a factor in patients' survival », *New England Journal of Medicine*, vol. 334, n° 11, mars 1996, p. 701-707.
26. Ho, DAVID. « Dynamics of HIV-1 replication in vivo », *Journal of Clinical Investigation*, vol. 99, n° 11, juin 1997, p. 2565-2567.
27. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. « Antiretroviral postexposure prophylaxis after sexual, injection-drug use, or other nonoccupational exposure to HIV in the United States », *Morbidity and Mortality Weekly Report*, vol. 54, n° RR-2, janvier 2005, 20 p.
28. ALTFELD, MARCUS, et WALKER, BRUCE D. « Acute HIV-1 infection », *HIV Medicine*, 2005, p. 33-37.

29. TINDALL, BRETT, et COOPER, DAVID A. « Primary HIV infection host responses and intervention strategies », *AIDS*, vol. 5, n° 1, janvier 1991, p. 1-14.
30. VANHEMS, PHILIPPE, et autres. « Acute HIV-1 disease as a monocleucosis-like illness: is the diagnosis too restrictive? », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 24, n° 5, mai 1997, p. 965-970.
31. JOLLES, STEPHEN, et autres. « Primary HIV-1 infection: a new medical emergency? », *British Medical Journal*, vol. 312, n° 7041, mai 1996, p. 1243-1244.
32. VANHEMS, PHILIPPE, et autres. « Recognizing primary HIV-1 infection », *Infections in Medicine*, vol. 16, n° 2, février 1999, p. 104-108.
33. HECHT, FREDERICK M, et autres. « Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection », *AIDS*, vol. 16, n° 8, mai 2002, p. 1119-1129.
34. ROUTY, JEAN-PIERRE, et autres. « Comparison of clinical features of acute HIV-1 infection in subjects infected sexually or through injection drug use », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 24, n° 4, août 2000, p. 425-432.
35. SALOMON, HORACIO, et autres. « Prevalence of HIV-1 resistant to antiretroviral drugs in 81 individuals newly infected by sexual contact or injecting drug use. Investigators of the Quebec primary infection study », *AIDS*, vol. 14, n° 2, janvier 2000, p. F17-23.
36. BRENNER, BLUMA, et autres. « Persistence of multidrug-resistant HIV-1 in primary infection leading to superinfection », *AIDS*, vol. 18, n° 12, août 2004, p. 1653-1660.
37. VANHEMS, PHILIPPE, et autres. « Clinical features of acute retroviral syndrome differ by route of infection but not by gender and age », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 31, n° 3, novembre 2002, p. 318-321.
38. SMITH, DON E, et autres. « Is antiretroviral treatment of primary HIV infection clinically justified on the basis of current evidence? », *AIDS*, vol. 18, n° 5, mars 2004, p. 709-718.
39. KINLOCH-DE-LOES, SABINE. « Treatment of acute HIV-1 infection: is it coming of age? », *Journal of Infectious Diseases*, vol. 194, n° 6, septembre 2006, p. 721-724.
40. ALTFELD, MARCUS, et autres. « Cellular immune responses and viral diversity in individuals treated during acute and early HIV-1 infection », *Journal of Experimental Medicine*, vol. 193, n° 2, janvier 2001, p. 169-180.
41. OXENIUS, ANNETTE, et autres. « Early highly active antiretroviral therapy for acute HIV-1 infection preserves immune function of CD8+ and CD4+ T lymphocytes », *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, vol. 97, n° 7, mars 2000, p. 3382-3387.
42. BANI-SADR, FIROUZE, et autres. « Acute Guillain-Barre syndrome during the chronic phase of HIV infection and dramatic improvement under highly active antiretroviral therapy », *AIDS*, vol. 16, n° 11, juillet 2002, p. 1562.
43. PILIERO, PETER, et autres. « Guillain-Barre syndrome associated with immune reconstitution », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 36, n° 9, mai 2003, p. 111-114.
44. TAMBUSI, GIUSEPPE, et autres. « Neurological symptoms during Primary HIV infection correlate with high levels of HIV RNA in cerebrospinal fluid », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 30, n° 6, juin 2000, p. 962-965.
45. BERREY, MICHELLE M, et autres. « Treatment of primary human immunodeficiency virus type 1 infection with potent antiretroviral therapy reduces frequency of rapid progression to AIDS », *Journal of Infectious Diseases*, vol. 183, n° 10, mai 2001, p. 1466-1475.
46. YOUNES, SOUHEIL-ANTOINE, et autres. « HIV-1 viremia prevents the establishment of interleukin 2-producing HIV-specific memory CD4+ T cells endowed with proliferative capacity », *Journal of Experimental Medicine*, vol. 198, n° 12, décembre 2003, p. 1909-1922.
47. LITTLE, SUSAN, et autres. « Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV », *New England Journal of Medicine*, vol. 347, n° 6, août 2002, p. 385-394.
48. KAUFMANN, DANIEL E, et autres. « Limited durability of viral control following treated acute HIV infection », *PLoS Medicine*, vol. 1, n° 2, octobre 2004, p. e41.
49. MIRO, JOSE M, et autres. *Structured treatment interruption in patients receiving HAART within 90 days after onset of primary HIV-1 infection symptoms: spontaneous control of viremia in only one third of cases after four cycles off therapy*, XIV International AIDS Conference, 7-12 juillet 2002, Barcelone, abrégé ThOrB1437.
50. HOEN, BRUNO, et autres. *Absence of sustained benefit of HAART followed by structured treatment interruptions in primary HIV-1 infection: prolonged follow-up of patients enrolled in the PRIMSTOP (ANRS 100) trial*, XVI International AIDS Conference, 13-18 août 2006, Toronto, abrégé MOPE0059.
51. HECHT, FREDERICK M, et autres. « A multicenter observational study of the potential benefits of initiating combination antiretroviral therapy during acute HIV infection », *Journal of Infectious Diseases*, vol. 194, n° 6, septembre 2006, p. 725-733.
52. STREECK, HENDRIK, et autres. « Immunological and virological impact of highly active antiretroviral therapy initiated during acute HIV-1 infection », *Journal of Infectious Diseases*, vol. 194, n° 6, septembre 2006, p. 734-739.
53. MEHANDRU, SAURABH, et autres. *Gastrointestinal immune reconstitution is delayed and incomplete after initiation of antiretroviral therapy during acute HIV-1 infection*, XVI International AIDS Conference, 13-18 août 2006, Toronto, abrégé TUPE0033.
54. GUADALUPE, MORAIMA, et autres. « Viral suppression and immune restoration in the gastrointestinal mucosa of human immunodeficiency virus type 1-infected patients initiating therapy during primary or chronic infection », *Journal of Virology*, vol. 80, n° 16, août 2006, p. 8236-8247.
55. POLES, MICHAEL A, et autres. « Lack of decay of HIV-1 in gut-associated lymphoid tissue reservoirs in maximally suppressed individuals », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 43, n° 1, janvier 2006, p. 65-68.
56. KINLOCH-DE LOES, SABINE, et autres. « Impact of therapeutic immunization on HIV-1 viremia after discontinuation of antiretroviral therapy initiated during acute infection », *Journal of Infectious Diseases*, vol. 192, n° 4, août 2005, p. 607-617.

57. HOGG, ROBERT S, et autres. « Improved survival among HIV-infected individuals following initiation of antiretroviral therapy », *Journal of American Medical Association*, vol. 279, n° 6, février 1998, p. 450-454.
58. PALELLA, FRANK J, et autres. « Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV outpatient study investigators », *New England Journal of Medicine*, vol. 338, n° 13, mars 1998, p. 853-860.
59. CENTERS FOR DISEASE CONTROL. « 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults », *Morbidity and Mortality Weekly Report*, vol. 41, n° RR-17, décembre 1992, 18 p.
60. PALELLA, FRANK J, et autres. « Survival benefit of initiating antiretroviral therapy in HIV-infected persons in different CD4+ cell strata », *Annals of Internal Medicine*, vol. 138, n° 8, avril 2003, p. 620-626.
61. STERLIN, TIMOTHY, et autres. « Improved outcomes with earlier initiation of Highly Active Antiretroviral Therapy among HIV infected patients who achieve durable virologic suppression: longer follow-up of an observational cohort study », *Journal of Infectious Diseases*, vol. 188, n° 11, décembre 2003, p. 1659-1665.
62. WOOD, EVAN, et autres. « Effect of medication adherence on survival of HIV-infected adults who start Highly Active Antiretroviral Therapy when the CD4+ cell count is 0.200 to 0.350 x 10⁹ cells/L », *Annals of Internal Medicine*, vol. 139, n° 10, novembre 2003, p. 810-816.
63. CASCADE COLLABORATION. « Short-term risk of AIDS according to current CD4 cell count and viral load in antiretroviral drug-naïve individuals and those treated in the monotherapy era », *AIDS*, vol. 18, n° 1, janvier 2004, p. 51-58.
64. EGGER, MATTHIAS, et autres. « Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies », *Lancet*, vol. 360, n° 9327, octobre 2002, p. 119-129.
65. BARTLETT, JOHN G, et autres. *Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents*, Department of Health and Human Services, octobre 2006, 115 p.
66. MELLORS, JOHN W, et autres. « Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection », *Annals of Internal Medicine*, vol. 126, n° 12, juin 1997, p. 946-954.
67. PHAIR, JOHN P, et autres. « Virologic and immunologic values allowing safe deferral of antiretroviral therapy », *AIDS*, vol. 16, n° 18, décembre 2002, p. 2455-2459.
68. BENHAMOU, YVES, et autres. « Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients », *Hepatology*, vol. 30, n° 4, octobre 1999, p. 1054-1058.
69. PUOTI, MASSIMO, et autres. « Liver fibrosis progression is related to CD4 cell depletion in patients coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus », *Journal of Infectious Diseases*, vol. 183, n° 1, janvier 2001, p. 134-137.
70. MOORE, RICHARD, et KERULY, JEANNE. *Changes in CD4 cell count out to six years in persons with sustained virologic suppression. Implications for when to start ARV therapy?*, XVI International AIDS Conference, 13-18 août 2006, Toronto, abrégé ThPe0109.
71. LICHTENSTEIN, KENNETH, et autres. *Early, uninterrupted antiretroviral therapy is associated with improved outcomes and fewer toxicities in the HIV outpatient study (HOPS)*, 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 5-8 février 2006, Denver, abrégé 769.
72. GULICK, ROY M, et autres. « Six-year follow-up of HIV-1-infected adults in a clinical trial of antiretroviral therapy with indinavir, zidovudine, and lamivudine », *AIDS*, vol. 17, n° 16, novembre 2003, p. 2345-2349.
73. HICKS, CHARLES, et autres. « Current management challenges in HIV: tolerability of antiretrovirals and metabolic complications », *AIDS Patient Care and Studies*, vol. 17, n° 5, mai 2003, p. 221-233.
74. MURPHY, ROBERT, ET AUTRES. *Seven year follow-up of a lopinavir/ritonavir (LPV/r)-based follow-up of a lopinavir/ritonavir (LPV/r)-based regimen in antiretroviral (ARV)-naïve subjects*, 10th European AIDS Conference, 17-20 novembre 2005, Dublin, abrégé Pe7.9/3.
75. AIT-KHALED, MOUNIR, et autres. « M184V is associated with a low incidence of thymidine analogue mutations and low phenotypic resistance to zidovudine and stavudine », *AIDS*, vol. 16, n° 12, août 2002, p. 1686-1689.
76. ROBBINS, GREGORY K, et autres. « Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection », *New England Journal of Medicine*, vol. 349, n° 24, décembre 2003, p. 2293-2303.
77. SHAFER, ROBERT W, et autres. « Comparison of four-drug regimens and pairs of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection », *New England Journal of Medicine*, vol. 349, n° 24, décembre 2003, p. 2304-2315.
78. DEJESUS, EDWIN, et autres. « Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naïve HIV-infected adults », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 39, n° 7, octobre 2004, p. 1038-1046.
79. PODZAMCZER, DANIEL, et autres. « Less lipotrophy and better lipid profile with abacavir as compared to stavudine: 96-week results of a randomized study », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 44, n° 2, février 2007, p. 139-147.
80. MOYLE, GRAHAM J, et autres. « Abacavir once or twice daily combined with once-daily lamivudine and efavirenz for the treatment of antiretroviral-naïve HIV-infected adults: results of the ziagen once daily in antiretroviral combination study », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 38, n° 4, avril 2005, p. 417-425.
81. JAMES, ANDREA, et JOHANN-LIANG, ROSEMARY. *Increased rate and severity of abacavir-associated hypersensitivity reaction in randomized controlled clinical trials*, 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 22-25 février 2005, Boston, abrégé 835.
82. GALLANT, JOEL E. et autres. « Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial », *Journal of the American Medical Association*, vol. 292, n° 2, juillet 2004, p. 191-201.

83. GALLANT, JOEL E, et autres. « Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz versus zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV », *New England Journal of Medicine*, vol. 354, n° 3, janvier 2006, p. 251-260.
84. GALLANT, JOEL E, et autres. « Changes in renal function associated with tenofovir disoproxil fumarate treatment, compared with Nucleoside Reverse-Transcriptase Inhibitor treatment », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 40, n° 8, août 2005, p. 1194-1198.
85. JOHNSON, MARGARET, et autres. « Once-daily lopinavir/ritonavir-based regimen provides noninferior antiviral activity compared with a twice-daily regimen », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 43, n° 2, octobre 2006, p. 153-160.
86. BENSON, CONSTANCE, et autres. « A randomized study of emtricitabine and lamivudine in stably suppressed patients with HIV », *AIDS*, vol. 18, n° 17, novembre 2004, p. 2269-2276.
87. GILEAD, « Emtriva^{MC} package insert », septembre 2005.
88. SAAG, MICHAEL S, et autres. « Efficacy and safety of emtricitabine vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a randomized trial », *Journal of the American Medical Association*, vol. 292, n° 2, juillet 2004, p. 180-189.
89. MAGGILOLO, FRANCO, et autres. « Once-a-day therapy for HIV infection: a controlled, randomized study in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients », *Antiviral Therapy*, vol. 8, n° 4, août 2003, p. 339-346.
90. MAITLAND, DESMOND, et autres. « Early virologic failure in HIV-1 infected subjects on didanosine/tenofovir/efavirenz: 12-week results from a randomized trial », *AIDS*, vol. 19, n° 11, juillet 2005, p. 1183-1188.
91. PODZAMCZER, DANIEL, et autres. « Early virological failure with a combination of tenofovir, didanosine and efavirenz », *Antiviral Therapy*, vol. 10, n° 1, janvier 2005, p. 171-177.
92. VAN LUNZEN, JAN, et autres. *High rate of virological failure during once daily therapy with tenofovir + didanosine 250mg + efavirenz in antiretroviral naïve patients – Results of the 12 week interim analysis of the TEDDI trial*, 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, 24-27 juillet 2005, Rio de Janeiro, abrégé TuPp0306.
93. BOUBAKER, KARIM, et autres. « Hyperlactatemia and antiretroviral therapy: the Swiss HIV cohort study », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 33, n° 11, décembre 2001, p. 1931-1937.
94. COGHLAN, MICHAEL E, et autres. « Symptomatic lactic acidosis in hospitalized antiretroviral-treated patients with human immunodeficiency virus infection: a report of 12 cases », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 33, n° 11, décembre 2001, p. 1914-1921.
95. HOGGARD, PATRICK G, et autres. « Effects of drugs on 2',3'-dideoxy-2',3'-didehydrothymidine phosphorylation in vitro », *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 41, n° 6, juin 1997, p. 1231-1236.
96. HAVLIR, DIANE V, et autres. « In vivo antagonism with zidovudine plus stavudine combination therapy », *Journal of Infectious Diseases*, vol. 182, n° 1, janvier 2000, p. 321-325.
97. STASZEWSKI, SCHLOMO, et autres. « Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team », *New England Journal of Medicine*, vol. 341, n° 25, décembre 1999, p. 1865-1873.
98. VAN LETH, FRANK, et autres. « Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study », *Lancet*, vol. 363, n° 9417, avril 2004, p. 1253-1263.
99. NUÑEZ, MARINA, et autres. « SENC (Spanish efavirenz vs. nevirapine comparison) trial: a randomized, open-label study in HIV-infected naïve individuals », *HIV Clinical Trials*, vol. 3, n° 3, mai-juin 2002, p. 186-194.
100. VAN LEEUWEN, REMKO, et autres. « A randomized trial to study first-line combination therapy with or without a protease inhibitor in HIV-1-infected patients », *AIDS*, vol. 17, n° 7, mai 2003, p. 987-999.
101. PODZAMCZER, DANIEL, et autres. « A randomized clinical trial comparing nelfinavir or nevirapine associated to zidovudine/lamivudine in HIV-infected naïve patients (the Combine Study) », *Antiviral Therapy*, vol. 7, n° 2, mai-juin 2002, p. 81-90.
102. BAYLOR, MELISSE S, et JOHANN-LIANG, ROSEMARY. « Hepatotoxicity associated with nevirapine use », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 35, n° 5, avril 2004, p. 538-539.
103. SHEPARD, KIRK V. *Clarification of risk factors for severe life-threatening and fatal hepatotoxicity with Viramune® (nevirapine)*, Dear health care professional letter, février 2004.
104. ARNAIZ, JUAN A, et autres. « Continued indinavir versus switching to indinavir/ritonavir in HIV-infected patients with suppressed viral load », *AIDS*, vol. 17, n° 6, avril 2003, p. 831-840.
105. SOLAS, CAROLINE, et autres. « High indinavir C_{min} is associated with higher toxicity in patients on indinavir-ritonavir 800/100 mg twice-daily regimen », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 29, n° 4, avril 2002, p. 374-377.
106. WALMSLEY, SHARON, et autres. « Lopinavir/ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection », *New England Journal of Medicine*, vol. 346, n° 26, juin 2002, p. 2039-2046.
107. KEMPF, DALE J, et autres. « Incidence of resistance in a double-blind study comparing lopinavir/ritonavir plus stavudine and lamivudine to nelfinavir plus stavudine and lamivudine », *Journal of Infectious Diseases*, vol. 189, n° 1, janvier 2004, p. 51-60.
108. DRAGSTED, ULRIK B, et autres. « Randomized trial to evaluate indinavir/ritonavir versus saquinavir/ritonavir in human immunodeficiency virus type 1-infected patients: the MaxCmin1 Trial », *Journal of Infectious Diseases*, vol. 188, n° 5, septembre 2003, p. 635-642.
109. DRAGSTED, ULRIK B et autres. « A randomized trial to evaluate lopinavir/ritonavir versus saquinavir/ritonavir in HIV-1-infected patients: the MaxCmin2 trial », *Antiviral Therapy*, vol. 10, n° 6, 2005, p. 735-743.

110. MURPHY, ROBERT L, et autres « Dose-ranging, randomized, clinical trial of atazanavir with lamivudine and stavudine in antiretroviral-naive subjects: 48-week results », *AIDS*, vol. 17, n° 18, décembre 2003, p. 2603-2614.
111. SQUIRES, KATHLEEN, et autres. « Comparison of once-daily atazanavir with efavirenz, each in combination with fixed-dose zidovudine and lamivudine, as initial therapy for patients infected with HIV », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 36, n° 5, août 2004, p. 1011-1019.
112. STOSOR, VALENTINA, et autres. « Transient viremia in HIV-infected patients and use of plasma preparation tubes », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 41, n° 11, décembre 2005, p.1671-1674.
113. JONHSON, MARGARET, et autres. « Atazanavir plus ritonavir or saquinavir, and lopinavir/ritonavir in patients experiencing multiple virological failures », *AIDS*, vol. 19, n° 7, avril 2005, p. 685-694.
114. MALAN, NIEL, et autres. *Efficacy and safety of atazanavir-based therapy in antiretroviral naive HIV-1 infected subjects, both with and without ritonavir : 48-week results from AI424-089*, 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 5-8 février 2006, Denver, abrégé 107LB.
115. COHEN, CALVIN, et autres. « Comparison of atazanavir with lopinavir/ritonavir in patients with prior protease inhibitor failure: a randomized multinational trial », *Current Medical Research and Opinion*, vol. 21, n° 10, octobre 2005, p. 1683-1692.
116. GATHE, JOSEPH, et autres. « SOLO: 48-week efficacy and safety comparison of once-daily fosamprenavir/ritonavir versus twice-daily nelfinavir in naive HIV-1-infected patients », *AIDS*, vol. 18, n° 11, juillet 2004, p.1529-1537.
117. RODRIGUEZ-FRENCH, AMALIA, et autres. « The NEAT study: a 48-week open-label study to compare the antiviral efficacy and safety of GW433908 versus nelfinavir in antiretroviral therapy-naive HIV-1-infected patients », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 35, n° 1, janvier 2004, p. 22-32.
118. ERON, JOSEPH, et autres. « The KLEAN study of fosamprenavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomised non-inferiority trial », *Lancet*, vol. 368, n° 9534, août 2006, p. 476-482.
119. MONTANER, JULIO S, et autres. *FOCUS study : saquinavir QD regimen versus efavirenz QD regimen 48 week analysis in HIV infected patients*, 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 27-30 septembre 2002, San Diego, abrégé H-167.
120. BARTLETT, JOHN G, et autres. « Long-term results of initial therapy with abacavir and lamivudine combined with efavirenz, amprenavir/ritonavir, or stavudine », *Journal Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 43, n° 3, novembre 2006, p. 284-292.
121. RIDDLER, SHARON A, et autres. *A prospective, randomized, Phase III trial of NRTI-, PI-, and NNRTI-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection- ACTG 5142*, XVI International AIDS Conference, 13-18 août 2006, Toronto, abrégé ThLB0204.
122. STASZEWSKI, SCHLOMO, et autres. « Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naive HIV-infected adults: a randomized equivalence trial », *Journal of the American Medical Association*, vol. 285, n° 9, mars 2001, p. 1155-1163.
123. VIBHAGOO, ASDA, et autres. « Triple nucleoside treatment with abacavir plus the lamivudine/zidovudine combination tablet (COM) compared to indinavir/COM in antiretroviral therapy-naive adults: results of a 48-week open-label, equivalence trial (CNA3014) », *Current Medical Research and Opinion*, vol. 20, n° 7, juillet 2004, p. 1103-1114.
124. GULICK, ROY M, et autres. « Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection », *New England Journal of Medicine*, vol. 350, n° 18, avril 2004, p. 1850-1861.
125. GALLANT, JOEL E, et autres. « Early virologic nonresponse to tenofovir, abacavir, and lamivudine in HIV infected antitroviral-naive subjects », *Journal of Infectious Diseases*, vol. 192, n° 11, décembre 2005, p. 1921-1930.
126. LANDMAN, ROLAND, et autres. « Early virologic failure and rescue therapy of tenofovir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infectious: TONUS study (MEA 021) », *HIV Clinical Trials*, vol. 6, n° 6, novembre-décembre 2005, p. 291-301.
127. JEMSEK, JOSEPH G, et autres. *Poor virologic responses and early emergence of resistance in treatment naive, HIV-infected patients receiving a once daily triple nucleoside regimen of didanosine, lamivudine, and tenofovir DF*, 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 8-11 février 2004, San Francisco, abrégé 51.
128. GERSTOFT, JAN, et autres. « Low efficacy and high frequency of adverse events in a randomized trial of the triple nucleoside regimen abacavir, stavudine and didanosine », *AIDS*, vol. 17, n° 14, septembre 2003, p. 2045-2052.
129. DUVIVIER, CLAUDINE, et autres. *Lower rate of virological suppression in naive patients initiating HAART with NRTI-sparing regimen compared to standard NRTI-containing regimen: results from the Hippocampe – ANRS 121 trial*, 10th European AIDS Conference, 17-20 novembre 2005, Dublin, abrégé PS1/3.
130. FISCHL, MAGARET, et autres. « Randomized ope-label trial of two simplified, class-sparing regimens following a first suppressive three or four-drug regimen », *AIDS*, vol. 21, n° 3, janvier 2007, p. 325-333.
131. GULICK, ROY M, et autres. « Three vs four-drug antiretroviral regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. A randomized controlled trial », *Journal of the American Medical Association*, vol. 296, n° 7, août 2006, p. 769-781.
132. FRENCH, MARTYN A, et autres. « Immune restoration disease after antiretroviral therapy », *AIDS*, vol. 18, n° 12, août 2004, p. 1615-1627.
133. FODRAINE, NORBERT A, et autres. « Improvement of chronic diarrhoea in patients with advanced HIV-1 infection during potent antiretroviral therapy », *AIDS*, vol. 12, n° 1, janvier 1998, p. 35-41.
134. CARR, ANDREW, et autres. « Treatment of HIV-1-associated microsporidiosis and cryptosporidiosis with combination antiretroviral therapy », *Lancet*, vol. 351, n° 9098, janvier 1998, p. 256-261.
135. SCHMIDT, WOLFGANG, et autres. « Rapid increase of mucosal CD4 T cells followed by clearance of intestinal cryptosporidiosis in an AIDS patient receiving highly active antiretroviral therapy », *Gastroenterology*, vol. 120, n° 4, mars 2001, p. 984-987.
136. MIAO, YIN M, et autres. « Eradication of cryptosporidia and microsporidia following successful antiretroviral therapy » *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 25, n° 2, octobre 2000, p. 124-129.

137. LAFAURIE, MATTHIEU, et autres. « Remission of disseminated infection caused by encephalocytozoon intestinalis with highly active antiretroviral therapy », *AIDS*, vol. 17, n° 4, 2003, p. 640-641.
138. MIRALLES, PILAR, et autres. « Treatment of AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy with highly active antiretroviral therapy », *AIDS*, vol. 12, n° 18, décembre 1998, p. 2467-2472.
139. GIUDICI, BARBARA, et autres. « Highly active antiretroviral therapy and progressive multifocal leukoencephalopathy: effects on cerebrospinal fluid markers of JC virus replication and immune response », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 30, n° 1, janvier 2000, p. 95-99.
140. DE LUCA, ANDREA, et autres. « The Effect of potent antiretroviral therapy and JC virus load in cerebrospinal fluid on clinical outcome of patients with AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy », *Journal of Infectious Diseases*, vol. 182, n° 4, octobre 2000, p.1077-1083.
141. MURDACA, GUISEPPE, et autres. « Complete remission of AIDS/Kaposi's sarcoma after treatment with a combination of two nucleoside reverse transcriptase inhibitors and one non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor », *AIDS*, vol. 16, n° 2, janvier 2002, p. 304-305.
142. GILL, JASJIT, et autres. « Prospective study of the effects of antiretroviral therapy on Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection in patients with and without Kaposi sarcoma », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 31, n° 4, décembre 2002, p. 384-390.
143. BOURBOULIA, DIMITRA, et autres. « Short- and long-term effects of highly active antiretroviral therapy on Kaposi sarcoma-associated herpesvirus immune responses and viraemia », *AIDS*, vol. 18, n° 3, février 2004, p. 485-493.
144. DEAN, GILIAN, et autres. « Treatment of tuberculosis in HIV-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy », *AIDS*, vol. 16, n° 1, janvier 2002, p. 75-83.
145. BURMAN, WILLIAM, et autres. *Immune reconstitution inflammatory syndrome among patients with HIV-related tuberculosis*, 42nd Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America, 30 septembre-3 octobre 2004, Boston, abrégé 904.
146. NAVAS, ENRIQUE, et autres. « Paradoxical reactions of tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome who are treated with highly active antiretroviral therapy », *Archives of Internal Medicine*, vol. 162, n° 1, janvier 2002, p. 97-99.
147. LAWN, STEPHEN D, et autres. « Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals », *Lancet Infectious Diseases*, vol. 5, n° 6, juin 2005, p. 361-373.
148. MORENO, SANTIAGO, et autres. *Optimal timing of administration of ART in AIDS patients with tuberculosis*, 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 22-25 février 2005, Boston, abrégé 890.
149. VERNON, ANDREW, et autres. « Acquired rifamycin mono-resistance in patients with HIV-related tuberculosis treated with once-weekly rifapentine and isoniazid. Tuberculosis Trials Consortium », *Lancet*, vol. 353, n° 9167, mai 1999, p. 1843-1847.
150. KAPLAN, JONATHAN, et autres. « Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-Infected persons », *Morbidity and Mortality Weekly Report*, vol. 51, n° RR48, juin 2002, 60 p.
151. AMERICAN THORACIC SOCIETY/CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION/INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA, « Treatment of Tuberculosis », *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 167, n° 4, février 2003, p. 603-662.
152. DE LUCA, ANDREA, et autres. « Coinfection with hepatitis viruses and outcome of initial antiretroviral regimens in previously naive HIV-infected subjects », *Archives of Internal Medicine*, vol. 162, n° 18, octobre 2002, p. 2125-2132.
153. ACETI, ANTONIO, et autres. « Hepatotoxicity development during antiretroviral therapy containing protease inhibitors in patients with HIV: the role of hepatitis B and C virus infection », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 29, n° 1, janvier 2002, p. 41-48.
154. WIT, FERDINAND, et autres. « Incidence of and risk factors for severe hepatotoxicity associated with antiretroviral combination therapy », *Journal of Infectious Diseases*, vol. 186, n° 1, juillet 2002, p. 23-31.
155. SULKOWSKI, MARK S, et autres. « Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections », *Hepatology*, vol. 35, n° 1, janvier 2002, p. 182-189.
156. DIETERICH, DOUGLAS T, et autres. « Drug-induced liver injury associated with the use of nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 38, supp.2, mars 2004, p. S80-89.
157. SULKOWSKI, MARK S, et autres. « Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection », *Journal of the American Medical Association*, vol. 283, n° 1, janvier 2000, p. 74-80.
158. BONNET, FABRICE, et autres. « A cohort study of nevirapine tolerance in clinical practice: French Aquitaine Cohort, 1997-1999 », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 35, n° 10, novembre 2002, p. 1231-1237.
159. NUNEZ, MARINA, et autres. « Risk factors for severe hepatic injury after introduction of highly active antiretroviral therapy », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 27, n° 5, août 2001, p. 426-431.
160. VERUCCHI, GABRIELLA, et autres. « Ultrastructural liver mitochondrial abnormalities in HIV/HCV-coinfected patients receiving antiretroviral therapy », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 35, n° 3, mars 2004, p. 326-328.
161. WALKER, ULRICH, et autres. « Depletion of mitochondrial DNA in liver under antiretroviral therapy with didanosine, stavudine, or zalcitabine », *Hepatology*, vol. 39, n° 2, février 2004, p. 311-317.
162. BARIL, JEAN-GUY, et autres. *La prise en charge et le traitement des personnes co-infectées par les virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et de l'hépatite C*, ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec, Québec, 2006, 44 p.
163. MAUSS, STEFAN, et autres. « Risk factors for hepatic decompensation in patients with HIV/HCV co-infection and liver cirrhosis during interferon-based therapy », *AIDS*, vol. 18, n° 3, septembre 2004, p. F21-25.

164. KAKUDA, THOMAS N, et BRINKMAN, KEES. « Mitochondrial toxic effects and ribavirin », *Lancet*, vol. 357, n° 9270, juin 2001, p. 1802-1803.
165. GARCIA-BENAYAS, TERESA, et autres. « Weight loss in HIV-infected patients », *New England Journal of Medicine*, vol. 347, n° 16, octobre 2002, p. 1287-1288.
166. ALBERTI, ALFREDO, et autres. « Short statement of the first european consensus conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients », *Journal of Hepatology*, vol. 42, n° 5, mai 2005, p. 615-624.
167. SORIANO, VINCENT, et autres. « Care of patients with chronic hepatitis B and HIV coinfection: recommendations from an HIV-HBV International Panel », *AIDS*, vol. 19, n° 3, février 2005, p. 221-240.
168. NUNEZ, MARINA, et SORIANO, VINCENT. « Management of patients co-infected with hepatitis B virus and HIV », *Lancet Infectious Diseases*, vol. 5, n° 6, juin 2005, p. 374-382.
169. DORE, GREGORY J, et autres. « Dual efficacy of lamivudine treatment in human immunodeficiency virus/hepatitis B virus coinfecting persons in a randomized, controlled study (CAESAR) », *Journal of Infectious Diseases*, vol. 180, n° 3, septembre 1999, p. 607-613.
170. HOFF, JÉRÔME, et autres. « Evaluation of chronic hepatitis B virus (HBV) infection in coinfecting patients receiving lamivudine as a component of anti-human immunodeficiency virus regimens », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 32, n° 6, mars 2001, p. 963-969.
171. BENHAMOU, YVES, et autres. « Safety and efficacy of adefovir dipivoxil in patients co-infected with HIV-1 and lamivudine-resistant hepatitis B virus : an open-label pilot study », *Lancet*, vol. 358, n° 9283, septembre 2001, p. 718-723.
172. GISH, ROBERT G, et autres. « Safety and antiviral activity of emtricitabine (FTC) for the treatment of chronic hepatitis B infection: a two-year study », *Journal of Hepatology*, vol. 43, n° 1, juillet 2005, p. 60-66.
173. BONACINI, MAURIZIO, et autres. « Fulminant hepatitis B due to a lamivudine-resistant mutant of HBV in a patient coinfecting with HIV », *Gastroenterology*, vol. 122, n° 1, janvier 2002, p. 244-245.
174. LAI, CHING-LUNG, et autres. « Prevalence and clinical correlates of YMDD variants during lamivudine therapy for patients with chronic hepatitis B », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 36, n° 6, mars 2003, p. 687-696.
175. LIAW, YUN-FAN, et autres. « No benefit to continue lamivudine therapy after emergence of YMDD mutations », *Antiviral Therapy*, vol. 9, n° 2, avril 2004, p. 257-262.
176. NELSON, MARK, et autres. *A 48-week study of tenofovir or lamivudine or a combination of tenofovir and lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B in HIV/HBV-co-infected individuals*, 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 5-8 février 2006, Denver, abrégé 831.
177. BENHAMOU, YVES, et autres. « Anti-hepatitis B virus efficacy of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients », *Hepatology*, vol. 43, n° 3, mars 2006, p. 548-555.
178. DORE, GREGORY J, et autres. « Efficacy of tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral therapy-naive and -experienced patients coinfecting with HIV-1 and hepatitis B virus », *Journal of Infectious Diseases*, vol. 189, n° 7, avril 2004, p. 1185-1192.
179. BESSESEN, MARY, et autres. « Chronic active hepatitis B exacerbations in human immunodeficiency virus-infected patients following development of resistance to or withdrawal of lamivudine », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 28, n° 5, mai 1999, p. 1032-1035.
180. HONKOOP, PETER, et autres. « Acute exacerbation of chronic hepatitis B virus infection after withdrawal of lamivudine therapy », *Hepatology*, vol. 32, n° 3, septembre 2000, p. 635-639.
181. BENHAMOU, YVES, et autres. *Long term treatment with adefovir dipivoxil 10 mg (ADV) in patients with lamivudine-resistant (LAM-R) HBV and HIV co-infection results in significant and sustained clinical improvement*, XV International AIDS Conference, 11-16 juillet 2004, Bangkok, abrégé WeOrA1329.
182. RISTIG, MARIA B, et autres. « Tenofovir disoproxil fumarate therapy for chronic hepatitis B in human immunodeficiency virus/hepatitis B virus-coinfecting individuals for whom interferon-alpha and lamivudine therapy have failed », *Journal of Infectious Diseases*, vol. 186, n° 12, décembre 2002, p. 1844-1847.
183. PIKETTY, CHRISTOPHE, et autres. *Efficacy of tenofovir disoproxil fumarate in hepatitis B virus in HIV-co-infected patients: the TECOVIR study DT 040208*, 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 8-11 février 2004, San Francisco, abrégé 834.
184. NUNEZ, MARINA, et autres. « Virological outcome of chronic Hepatitis B Virus infection in HIV-coinfected patients receiving anti-HBV active antiretroviral therapy », *AIDS Research and Human Retroviruses*, vol. 22, n° 9, septembre 2006, p. 842-848.
185. PORTSMOUTH, SIMON, et autres. « A comparison of regimens based on non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors or protease inhibitors in preventing Kaposi's sarcoma », *AIDS*, vol. 17, n° 11, juillet 2003, p. F17-22.
186. HOFFMANN, CHRISTIAN, et autres. « Response to highly active antiretroviral therapy strongly predicts outcome in patients with AIDS-related lymphoma », *AIDS*, vol. 17, n° 10, juillet 2003, p. 1521-1529.
187. SKIEST, DANIEL J, et CROSBY, CRAIG. « Survival is prolonged by highly active antiretroviral therapy in AIDS patients with primary central nervous system lymphoma », *AIDS*, vol. 17, n° 12, août 2003, p. 1787-1793.
188. BOWER, MARK, et autres. « HIV-Associated anal cancer: has Highly Active Antiretroviral Therapy reduced the incidence or improved the outcome? », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 37, n° 5, décembre 2004, p. 1563-1565.
189. SCHUMAN, PAULA, et autres. « Longitudinal study of cervical squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus (HIV)-seropositive and at-risk HIV-seronegative women », *Journal of Infectious Diseases*, vol. 188, n° 1, juillet 2003, p. 128-136.
190. PIKETTY, CHRISTOPHE, et autres. « High prevalence of anal squamous intraepithelial lesions in HIV-positive men despite the use of highly active antiretroviral therapy », *Sexually Transmitted Diseases*, vol. 31, n° 2, février 2004, p. 96-99.
191. FERENCZY, ALEX, et autres. « Human papillomavirus and HIV coinfection and the risk of neoplasias of the lower genital tract: a review of recent developments », *Canadian Medical Association Journal*, vol. 169, n° 5, septembre 2003, p. 431-434.

192. SPERLING, RHODA S, et autres. « Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group », *New England Journal of Medicine*, vol. 335, n° 22, novembre 1996, p. 1621-1629.
193. COOPER, ELLEN R, et autres. « Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 29, n° 5, avril 2002, p. 484-494.
194. GUAY, LAURA A, et autres. « Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomised trial », *Lancet*, vol. 354, n° 9181, septembre 1999, p. 795-802.
195. WADE, NANCY A, et autres. « Abbreviated regimens of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus », *New England Journal of Medicine*, vol. 339, n° 20, novembre 1998, p. 1409-1414.
196. SHAFFER, NATHAN, BULTERYS MARC, et SIMONDS, ROBERT J. « Short courses of zidovudine and perinatal transmission of HIV », *New England Journal of Medicine*, vol. 340, n° 13, mars 1999, p. 1042-1043.
197. MANDELBROT, LAURENT, et autres. « Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1 », *Journal of the American Medical Association*, vol. 285, n° 16, avril 2001, p. 2083-2093.
198. DORENBAUM, ALEJANDRO, et autres. « Two-dose intrapartum/newborn nevirapine and standard antiretroviral therapy to reduce perinatal HIV transmission: a randomized trial », *Journal of the American Medical Association*, vol. 288, n° 2, juillet 2002, p. 189-198.
199. IOANNIDIS, JOHN P, et autres. « Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads < 1000 copies/ml », *Journal of Infectious Diseases*, vol. 183, n° 4, février 2001, p. 539-545.
200. PERINATAL HIV GUIDELINES WORKING GROUP. *Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission in the United States*, Public Health Service Task Force Recommendations, juillet 2006, 60 p.
201. PARKER, MONICA M, et autres. « Prevalence of genotypic drug resistance among a cohort of HIV-infected newborns », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 32, n° 3, mars 2003, p. 292-297.
202. KARCHAVA, MARINE, et autres. *Prevalence of ART resistance mutations in HIV proviral DNA from infected infants diagnosed in New York State, 2001-2002*, 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 5-8 février 2006, Denver, abrégé 724.
203. BAKAKI, PAUL, et autres. *Effectiveness of repeat single-dose nevirapine in subsequent pregnancies among Ugandan women*, 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 5-8 février 2006, Denver, abrégé 125.
204. MCINTYRE, JAMES A, et autres. *Addition of short course Combivir (CBV) to single dose Viramune (sdNVP) for the prevention of mother to child transmission (pMCT) of HIV-1 can significantly decrease the subsequent development of maternal and paediatric NNRTI-resistant virus*, 3rd International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, 24-27 juillet 2005, Rio de Janeiro, abrégé Tufo0204.
205. CHAIX, MARIE-LAURE, et autres. « Low risk of nevirapine resistance mutations in the prevention of mother-to-child transmission of HIV-1: Agence Nationale de Recherches sur le SIDA Ditrème Plus, Abidjan, Côte d'Ivoire », *Journal of Infectious Diseases*, vol. 193, n° 4, février 2006, p. 482-487.
206. THE INTERNATIONAL PERINATAL HIV GROUP. « The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1. A meta-analysis of 15 prospective cohort studies », *New England Journal of Medicine*, vol. 340, n° 13, avril 1999, p. 977-987.
207. THE EUROPEAN MODE OF DELIVERY COLLABORATION. « Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomized clinical trial », *Lancet*, vol. 353, n° 9158, mars 1999, p. 1035-1039.
208. DOMINGUEZ, KENNETH L, et autres. « Increasing trend of Cesarean deliveries in HIV-infected women in the United States from 1994 to 2000 », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 33, n° 2, juin 2002, p. 232-238.
209. POLIS, MICHAEL A, et autres. « Correlation between reduction in plasma HIV-1 RNA concentration 1 week after start of antiretroviral treatment and longer-term efficacy », *Lancet*, vol. 358, n° 9295, novembre 2001, p. 1760-1765.
210. MAGGILOLO, FRANCO, et autres. « Duration of viral suppression in patients on stable therapy for HIV-1 infection is predicted by plasma HIV RNA level after 1 month of treatment », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 25, n° 1, septembre 2000, p. 36-43.
211. HECHT, FRANK, et autres. *CD4 Activation Predicts Virologic Failure in HAART for Primary HIV*, 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 10-14 février 2003, Boston, abrégé 518.
212. SUFKA, SUSAN, et autres. « Prolonged CD4⁺ cell/virus load discordance during treatment with protease Inhibitor-based Highly Active Antiretroviral Therapy: immune response and viral control », *Journal of Infectious Diseases*, vol. 187, n° 7, avril 2003, p. 1027-1037.
213. BARRIOS, ANA, et autres. « Paradoxical CD4⁺ T-cell decline in HIV-infected patients with complete virus suppression taking tenofovir and didanosine », *AIDS*, vol. 19, n° 6, mars 2005, p. 569-575.
214. BRANAS, FATIMA, et autres. *Effectiveness of HAART in the elderly*, 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, 27-30 septembre 2006, abrégé H-1394.
215. MILLER, MELISSA F, et autres. « Impact of hepatitis C virus on immune restoration in HIV-infected patients who start highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 41, n° 5, septembre 2005, p. 713-720.
216. ROSENBERG, ERIC S, et autres. « Immune control of HIV-1 early treatment acute infection », *Nature*, vol. 408, n° 6803, septembre 2000, p. 523-526.
217. DYBUL, MARK, et autres. « Long-cycle structured intermittent versus continuous Highly Active Antiretroviral Therapy for the treatment of chronic infection with Human Immunodeficiency Virus: effects on drug toxicity and on immunologic and virologic parameters », *Journal of Infectious Diseases*, vol. 188, n° 3, août 2003, p. 388-396.
218. OXENIUS, ANNETTE, et autres. « Stimulation of HIV-specific cellular immunity by structured treatment interruption fails to enhance viral control in chronic HIV infection », *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 99, n° 21, octobre 2002, p. 13747-1352.

219. DYBUL, MARK, et autres. « Short cycle structured intermittent treatment of chronic HIV infection with highly active antiretroviral therapy: effects on virologic, immunologic, and toxicity parameters » *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 98, n° 28, décembre 2001, p. 15161-1566.
220. PALMISANO, LUCIA, et autres. *Final results of a randomized, controlled trial of structured treatment interruptions vs continuous HAART in chronic HIV-infected subjects with persistent suppression of viral replication*, 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 5-8 février 2006, Denver, abrégé 103.
221. MARCHOU, BRUNO, et autres. *Structured treatment interruptions in HIV-infected patients with high CD4 cell counts and virologic suppression: results of a prospective, randomized, open-label trial (Window-ANRS 106)*, 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 5-8 février 2006, Denver, abrégé 104.
222. HIRSCH, BERNARD, et autres. *Failures of one week on, one week off antiretroviral therapies in a randomized trial*, 2nd International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, 13-16 juillet 2003, Paris, abrégé LB4.
223. ANANWORANICH, JINTANAT, et autres. *HIV-NAT 001.4: a prospective randomized trial of structured treatment interruption in patients with chronic HIV infection*, 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 10-14 février 2003, Boston, abrégé 64.
224. ANANWORANICH, JINTANAT, et autres. *CD4-guided scheduled treatments interruptions compared to continuous therapy: results of the Staccato Trial*, 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 5-8 février 2006, Denver, abrégé 102.
225. DANIEL, NATHALIE, et autres. « Emergence of HIV-1 mutated strains after interruption of highly active antiretroviral therapy in chronically infected patients », *AIDS*, vol. 17, n° 14, septembre 2003, p. 2126-2129.
226. BARREIRO, PABLO, et autres. *Negative impact of drug holidays in HIV-infected patients on non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors*, 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 14-17 septembre, 2003, Chicago, abrégé H-857.
227. TARWATER, PATRICK M, et autres. « Prolonged treatment interruption after immunologic response to highly active antiretroviral therapy », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 37, n° 11, décembre 2003, p. 1541-1548.
228. DANIEL, CHRISTINE, et autres. « CD4-guided structured antiretroviral treatment interruption strategy in HIV-infected adults in West Africa (Trivacan ANRS 1269 trial): a randomized trial », *Lancet*, vol. 367, n° 9527, juin 2006, p. 1981-1989.
229. EL-SADR, WAFAA, et NEATON, JAMES. *Episodic CD4-guided use of ART is inferior to continuous therapy: Results of the SMART study*, 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 5-8 février 2006, Denver, abrégé 106LB.
230. MASERATI, RENATO, et autres. *CD4+cell loss during STIs (structured treatment interruption)*, 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 27-30 septembre 2002, San Diego, abrégé H-1745.
231. MUSSINI, CRISTINA, et autres. *CD4-guided treatment interruptions: a new therapeutic strategy*, 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 14-17 septembre 2003, Chicago, abrégé H-856.
232. MAGGIOLO, FRANCO, et autres. *Individualized structured treatment interruptions: results of a randomized, controlled study (BASTA)*, 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 14-17 septembre 2003, Chicago, abrégé H-448.
233. MOLINA, MARGARITA, et autres. *Discontinuation of Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) in asymptomatic HIV-infected patients with CD4+ counts greater than 350 and viral load lower than 70.000 copies*, 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 27-30 septembre 2002, San Diego, abrégé H-1082.
234. TAYLOR, STEPHEN, et autres. *Stop study: after discontinuation of efavirenz, plasma concentrations may persist for 2 weeks or longer*, 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 8-11 février 2004, San Francisco, abrégé 131.
235. RIBAUDDO, HEATHER J, et autres. « Pharmacogenetics of plasma efavirenz exposure after treatment discontinuation: an adult AIDS Clinical Trials Group Study », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 42, n° 3, février 2006, p. 401-407.
236. MAITLAND, DESMOND, et autres. *Therapeutic drug monitoring (TDM) of atazanavir (ATV) during the first 4 weeks of therapy, after switching from an efavirenz (EFV)-containing regimen*, 7th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, 14-18 novembre 2004, Glasgow, poster 293.
237. MORSE, GENE D. « Pharmacogenetic factors and the discontinuation of efavirenz », *AIDS Clinical Care*, vol. 18, n° 4, mars 2006, p. 40.
238. CARDIELLO, PETER G, et autres. « Simplifying protease inhibitor therapy with once-daily dosing of saquinavir soft-gelatin capsules/ritonavir (1600/100 mg): HIVNAT 001.3 study », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 29, n° 5, avril 2002, p. 464-470.
239. VAUGHN, ANITA, et autres. *Evaluation of symptoms related to HIV and its treatment in patients (pts) before and after substitution of their PI/NNRTI with lopinavir/ritonavir (LPV/r)*, XV International AIDS Conference, 11-16 juillet 2004, Bangkok, abrégé D11477.
240. WOOD, ROBIN S, et autres. « Long-term efficacy and safety of atazanavir with stavudine and lamivudine in patients previously treated with nelfinavir or atazanavir », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 36, n° 2, juin 2004, p. 684-692.
241. GATELL, JOSE M, et autres. « Efficacy and safety of atazanavir-based highly active antiretroviral therapy in patients with virologic suppression switched from a stable, boosted or unboosted protease inhibitor treatment regimen: the SWAN Study (AI424-097) », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 44, n° 11, juin 2007, p. 1484-1492.
242. BECKER, STEPHEN, et autres. *Successful substitution of protease inhibitors with efavirenz (EFV) in patients with undetectable viral loads. A prospective, randomized, multicenter, open-label study (DMP-049)*, 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 4-8 février 2001, Chicago, abrégé 20.
243. NEGREDO, EUGENIA, et autres. « Virological, immunological, and clinical impact of switching from protease inhibitors to nevirapine or to efavirenz in patients with human immunodeficiency virus infection and long-lasting viral suppression », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 34, n° 4, février 2002, p. 504-510.
244. MARTINEZ, ESTEBAN, et autres. « Substitution of nevirapine, efavirenz, or abacavir for protease inhibitors in patients with human immunodeficiency virus infection », *New England Journal of Medicine*, vol. 349, n° 11, septembre 2003, p. 1036-1046.

245. MAGGIOLO, FRANCO, et autres. « Outcome of 2 simplification strategies for the treatment of human immunodeficiency virus type 1 infection », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 37, n° 1, juillet 2003, p. 41-49.
246. CASADO, JOSE L, et autres. *Long-term efficacy and tolerance of switching the protease inhibitor for non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: a 52-week, multicenter, prospective study*, 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 4-8 février 2001, Chicago, abrégé 673.
247. RUIZ, LIDIA, et autres. « Antiretroviral treatment simplification with nevirapine in protease inhibitor-experienced patients with hiv-associated lipodystrophy: 1-year prospective follow-up of a multicenter, randomized, controlled study », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 27, n° 3, juillet 2001, p. 229-236.
248. CALZA, LEONARDO, et autres. « Substitution of nevirapine or efavirenz for protease inhibitor versus lipid-lowering therapy for the management of dyslipidaemia », *AIDS*, vol. 19, n° 10, juillet 2005, p. 1051-1058.
249. BARREIRO, PABLO, et autres. « Risks and benefits of replacing protease inhibitors by nevirapine in HIV-infected subjects under long-term successful triple combination therapy », *AIDS*, vol. 14, n° 7, mai 2000, p. 807-812.
250. MOLINA, JEAN-MICHEL, et autres. « Simplification therapy with once-daily emtricitabine, didanosine, and efavirenz in HIV-1-infected adults with viral suppression receiving a protease inhibitor-based regimen: a randomized trial », *Journal of Infectious Diseases*, vol. 191, n° 6, mars 2005, p. 830-839.
251. KATLAMA, CHRISTINE, et autres. *Successful substitution of protease inhibitors with SUSTIVA (Efavirenz) in patients with undetectable plasma HIV-1 RNA levels-results of a prospective, randomized, multicenter, open-label study (DMP 266-027)*, XIII International AIDS Conference, 9-14 juillet 2000, Durban, abrégé LbPeB7044.
252. MARTINEZ, ESTEBAN, et autres. *An open randomized study on the replacement of HIV-1 protease inhibitors by efavirenz in chronically suppressed HIV-1-infected patients with lipodystrophy*, 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 4-8 février 2001, Chicago, abrégé 668.
253. OPRAVIL, MILOS, et autres. « A randomized trial of simplified maintenance therapy with abacavir, lamivudine, and zidovudine in human immunodeficiency virus infection », *Journal of Infectious Diseases*, vol. 185, n° 9, mai 2002, p. 1251-1260.
254. CLUMECK, NATHAN, et autres. « Simplification with abacavir-based triple nucleoside therapy versus continued protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients with undetectable plasma HIV-1 RNA », *AIDS*, vol. 15, n° 12, août 2001, p. 1517-1526.
255. KATLAMA, CHRISTINE, et autres. « TRIZAL study: switching from successful HAART to Trizivir (abacavir-lamivudine-zidovudine combination tablet): 48 weeks efficacy, safety and adherence results », *HIV Medicine*, vol. 4, n° 2, avril 2003, p. 79-86.
256. BARIL, JEAN-GUY, et autres. *Le syndrome de la lipodystrophie. Guide pour les professionnels de la santé*, ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec, Québec, 2005, 32 p.
257. CARR, ANDREW, et autres. « Abacavir substitution for nucleoside analogs in patients with HIV lipodystrophy: a randomized trial », *Journal of the American Medical Association*, vol. 288, n° 2, juillet 2002, p. 207-215.
258. MCCOMSEY, GRACE A, et autres. « Improvement in lipodystrophy associated with highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected patients switched from stavudine to abacavir or zidovudine: the results of the TARHEEL study », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 38, n° 2, janvier 2004, p. 263-270.
259. MOYLE, GRAEME, et autres. « A randomized comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement for a thymidine analogue in persons with lipodystrophy », *AIDS*, vol. 20, n° 16, octobre 2006, p. 2043-2050.
260. MARTIN, ALLISON, et autres. « Reversibility of lipodystrophy in HIV-infected patients 2 years after switching from a thymidine analogue to abacavir: the MITOX Extension Study », *AIDS*, vol. 18, n° 7, avril 2004, p. 1029-1036.
261. MILINKOVIC, ANA, et autres. *A randomized study comparing the effect of reducing stavudine dose vs switching to tenofovir on mitochondrial function, metabolic parameters, and subcutaneous fat in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy containing stavudine*, 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 22-25 février 2005, Boston, abrégé 857.
262. KATNER, HAROLD P, et autres. « Open-label study of a twice-daily indinavir 800-mg/ritonavir 200-mg regimen in HIV-infected adults failing a protease inhibitor regimen », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 31, n° 5, décembre 2002, p. 483-487.
263. CALVEZ, VINCENT, et autres. *Efficacy of ritonavir/amprenavir containing regimen in HIV-1 protease inhibitor experienced patients and predictivity of the delta viral load values up to week at 24 using genotypic inhibitory quotient*, 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, 13-16 juillet 2003, Paris, abrégé 165.
264. SCHOOLEY, ROBERT T, et autres. « Tenofovir DF in antiretroviral-experienced patients: results from a 48-week, randomized, double-blind study », *AIDS*, vol. 16, n° 9, juin 2002, p. 1257-1263.
265. SQUIRES, KATHLEEN, et autres. « Tenofovir disoproxil fumarate in nucleoside-resistant HIV-1 infection: a randomized trial », *Annals of Internal Medicine*, vol. 139, n° 5, septembre 2003, p. 313-320.
266. MOLINA, JEAN-MICHEL, et autres. « Didanosine in HIV-1-infected patients experiencing failure of antiretroviral therapy: a randomized placebo-controlled trial », *Journal of Infectious Diseases*, vol. 191, n° 6, mars 2005, p. 840-847.
267. LOHSE, NICOLAÏ, et autres. « Declining risk of triple-class antiretroviral drug failure in Danish HIV-infected individuals », *AIDS*, vol. 19, n° 8, mai 2005, p. 815-822.
268. MOORE, RICHARD D, et autres. « An improvement in virologic response to highly active antiretroviral therapy in clinical practice from 1996 through 2002 », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 39, n° 2, juin 2005, p. 195-198.
269. ALBRECHT, MARY, et autres. « Nelfinavir, efavirenz, or both after the failure of nucleoside treatment of HIV infection », *New England Journal of Medicine*, vol. 345, n° 6, août 2001, p. 398-407.

270. ROGE, BIRGIT T, et autres. « Drug resistance mutations and outcome of second-line treatment in patients with first-line protease inhibitor failure on nelfinavir-containing HAART », *HIV Medicine*, vol. 4, n° 1, janvier 2003, p. 38-47.
271. SWINDELLS, SUSAN, et autres. « Abacavir, efavirenz, didanosine, with or without hydroxyurea, in HIV-infected adults failing initial nucleoside/protease inhibitor-containing regimens », *BioMed Central Infectious Diseases*, vol. 5, n° 1, avril 2005, p. 23-26.
272. HAMMER, SCOTT M, et autres « Dual vs single protease inhibitor therapy following antiretroviral treatment failure: a randomized trial », *Journal of the American Medical Association*, vol. 288, n° 2, juillet 2002, p.169-180.
273. ANDERSON, ALBERT M, et BARTLETT, JOHN A. « Changing antiretroviral therapy in the setting of virologic relapse: review of the current literature », *Current HIV/AIDS Reports*, vol. 3, n° 2, mai 2006, p. 79-85.
274. GULICK, ROY M, et autres. « Randomized study of saquinavir with ritonavir or nelfinavir together with delavirdine, adefovir, or both in human immunodeficiency virus-infected adults with virologic failure on indinavir: AIDS Clinical Trials Group Study 359 », *Journal of Infectious Diseases*, vol. 182, n° 5, novembre 2000, p. 1375-1384.
275. ELSTON, ROBERT, et autres. *GW433908 (908)/ritonavir (r): 48 week results in PI-experienced subjects: A retrospective analysis of virological response based on baseline genotype and phenotype*, XV International AIDS Conference, 11-16 juillet 2004, Bangkok, abrégé MoOrB1055.
276. JOHNSON, MARGARET, et autres. « Atazanavir plus ritonavir or saquinavir, and lopinavir/ritonavir in patients experiencing multiple virological failures », *AIDS*, vol. 19, n° 2, avril 2005, p. 153-162.
277. LALEZARI, JACOB P, et autres. « Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America », *New England Journal of Medicine*, vol. 348, n° 22, mai 2003, p. 2175-2185.
278. LAZZARIN, ADRIANO, et autres. « Efficacy of Enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia », *New England Journal of Medicine*, vol. 348, n° 22, mai 2003, p. 2186-2195.
279. HICKS, CHARLES, et autres. « Durable efficacy of tipranavir-ritonavir in combination with an optimised background regimen of antiretroviral drugs for treatment-experienced HIV-1-infected patients at 48 weeks in the randomized evaluation of strategic intervention in multi-drug resistant patients with tipranavir (RESIST) studies: an analysis of combined data from two randomised open-label trials », *Lancet*, vol. 368, n° 9534, août 2006, p. 466-475.
280. CLOTET, BONAVENTURA, et autres. « Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomised trials », *Lancet*, vol. 369, n° 9568, avril 2007, p. 1169-1178.
281. LAWRENCE, JODY, et autres. « Structured Treatment Interruption in patients with multidrug-resistant Human Immunodeficiency Virus », *New England Journal of Medicine*, vol. 349, n° 9, août 2003, p. 837-846.
282. WALMSLEY, SHARON, et autres. *CTN 164: a prospective randomized trial of structured treatment interruption vs immediate switching in HIV-infected patients experiencing virologic failure on HAART*. 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 22-25 février 2003, Boston, abrégé 580.
283. CATSAGNA, ANTONELLA, et autres. « Lamivudine monotherapy in HIV-1-infected patients harbouring a lamivudine-resistant virus: a randomized pilot study (E-184V study) », *AIDS*, vol. 20, n° 6, avril 2006, p. 795-803.
284. PATERSON, DAVID L, et autres. « Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection », *Annals of Internal Medicine*, vol. 133, n° 1, juillet 2000, p. 21-30.
285. LOW-BEER, SOPHIE, et autres. « Adherence to triple therapy and viral load response », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 23, n° 4, avril 2000, p. 360-361.
286. BANGSBERG, DAVID R, et autres. « Non-adherence to Highly Active Antiretroviral Therapy predicts progression to AIDS », *AIDS*, vol. 15, n° 9, juin 2001, p. 1181-1183.
287. GARCIA DE OLALLA, PATRICIA, et autres. « Impact of adherence on highly active antiretroviral therapy on survival on HIV-infected patients », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 30, n° 1, mai 2001, p. 105-110.
288. WOOD, EVAN, et autres. « Is there a baseline CD4 cell count that precludes a survival response to modern antiretroviral therapy? », *AIDS*, vol. 17, n° 5, mars 2003, p. 711-720.
289. KING, MARTIN S, et autres. « Relationship between adherence and the development of resistance in antiretroviral-naïve, HIV-1-infected patients receiving lopinavir/ritonavir or nelfinavir », *Journal of Infectious Diseases*, vol. 191, n° 12, juin 2005, p. 2046-2052.
290. MAGGILOLO, FRANCO, et autres « Similar adherence rates favor different virologic outcomes for patients treated with nonnucleoside analogues or protease inhibitors », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 40, n° 1, janvier 2005, p. 158-163.
291. BANGSBERG, DAVID R, et autres. « Paradoxes of adherence and drug resistance to HIV antiretroviral therapy », *Journal Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 53, n° 5, 2004, p. 696-699.
292. BANGSBERG, DAVID R, et autres. « Adherence-resistance relationships for protease and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors explained by virological fitness », *AIDS*, vol. 20, n° 2, janvier 2006, p. 223-231.
293. STARACE, FABRIZIO, et autres. « Depression is a risk factor for suboptimal adherence to highly active antiretroviral therapy », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 31, supp.3, décembre 2002, p. S136-139.
294. BOUHNIK, ANNE-DEBORAH, et autres. « Nonadherence among HIV infected drug users: the impact of social instability », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 31, supp.3, décembre 2002, p. S149-153.
295. AMMASSARI, ADRIANA, et autres. « Self-reported symptoms and medication side effects influence adherence to highly active antiretroviral therapy in persons with HIV infection », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 28, n° 5, décembre 2001, p. 445-449.

296. MAX, BLAKE, et SHERER, RENSLOW. « Management of adverse effects of antiretroviral therapy and medication adherence », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 30, supp.2, juin 2000, p. S96-116.
297. ICKOVICS, JEANNETTE R, et MEADE, CHRISTINA S. « Adherence to antiretroviral therapy among patient with HIV: a critical link between behavioural and biomedical sciences », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 31, supp.3, décembre 2002, p. S98-102.
298. SINGH, NINA. « Determinants of compliance with antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus: prospective assessment with implications for enhancing compliance », *AIDS Care*, vol. 8, n° 3, juin 1996, p. 261-269.
299. TAPPER, MICHAEL L, et autres. « Simplifying antiretroviral therapy », *AIDS Reader*, vol. 14, n° 7, juillet 2004, p. 355-360 et p. 367-371.
300. ROBERTS, KATHLEEN J. « Barriers to and facilitators to HIV-positive patients' adherence to antiretroviral treatment regimens », *AIDS Patient Care and Studies*, vol. 14, n° 3, mars 2000, p. 155-168.
301. BAMBERGER, JOSHUA D, et autres. « Helping the urban poor stay with antiretroviral HIV drug therapy: action point services include counseling, medication, cash incentives, and even e-mail reminders », *American Journal of Public Health*, vol. 90, n° 5, mai 2000, p. 699-701.
302. GOLIN, CAROL E, et autres. « Adherence counseling practices of generalist and specialist physicians caring for people living with HIV/AIDS in North Carolina », *Journal of General Internal Medicine*, vol. 19, n° 1, janvier 2004, p. 16-27.
303. ALTICE, FREDERICK, et autres. « Trust and acceptance of and adherence to antiretroviral therapy », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 28, n° 1, septembre 2001, p. 47-58.
304. BANGSBERG, DAVID R, et autres. « Provider assessment of adherence to HIV antiretroviral therapy », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 26, n° 5 avril 2001, p. 439-442.
305. BANGSBERG, DAVID R. « Monitoring adherence to HIV antiretroviral therapy in routine clinical practice: the past, the present, and the future », *AIDS and Behavior*, vol. 10, n° 3, mai 2006, p. 249-251.
306. PATERSON, DAVID L, et autres. « Measurement of adherence to antiretroviral medications », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 31, supp.3, décembre 2002, p. S103-106.
307. GODIN, GASTON, et autres. « Validation of a self-reported questionnaire assessing adherence to antiretroviral medication », *AIDS Patient Care and Studies*, vol. 17, n° 7, juillet 2003, p. 325-332.
308. WINSTON, ALAN, et BOFFITO, MARTA J. « The management of HIV-1 protease inhibitor pharmacokinetic interactions », *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 56, n° 1, juin 2005, p. 1-5.
309. ZHOU, SHUFENG, et autres. « Mechanism-based inhibition of cytochrome P450 3A4 by therapeutic drugs », *Clinical Pharmacokinetics*, vol. 44, n° 3, mars 2005, p. 279-304.
310. KING, JENNIFER R, et autres. « Pharmacokinetic enhancement of protease inhibitor therapy », *Clinical Pharmacokinetics*, vol. 43, n° 5, mai 2004, p. 291-310.
311. WYNN, GARY H, et autres. « Med-psych drug-drug interactions update. Antiretrovirals, part III: antiretrovirals and drugs of abuse », *Psychosomatics*, vol. 46, n° 1, janvier-février 2005, p. 79-87.
312. PISCITELLI, STEPHEN C, et autres. « Indinavir concentrations and St. John's wort », *Lancet*, vol. 355, n° 9203, février 2000, p. 547-548.
313. DiCenzo, ROBERT, et autres. « Coadministration of milk thistle and indinavir in healthy subjects », *Pharmacotherapy*, vol. 23, n° 7, juillet 2003, p. 866-870.
314. PISCITELLI, STEPHEN C, et autres. « The effect of garlic supplements on the pharmacokinetics of saquinavir », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 34, n° 2, janvier 2002, p. 234-238.
315. GORSKI, CHRISTOPHER J, et autres. « The effect of echinacea (*Echinacea purpurea* root) on cytochrome P450 activity in vivo », *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, vol. 75, n° 1, janvier 2004, p. 89-100.
316. SANNE, IAN, et autres. « Results of a phase 2 clinical trial at 48 weeks (A1424-007) : a dose-ranging, safety, and efficacy comparative trial of atazanavir at three doses in combination with didanosine and stavudine in antiretroviral-naïves subject », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 32, n° 1, janvier 2003, p. 18-29.
317. DOMINGO, PERE, et autres. « Improvement of dyslipidemia in patients switching from stavudine to tenofovir: preliminary results », *AIDS*, vol. 18, n° 10, juillet 2004, p. 1475-1478.
318. DANNER, STÉPHANIE, et autres. *Kaletra (lopinavir/ritonavir) and efavirenz : 72 week safety/efficacy evaluation and phenotypic/genotypic breakpoints in multiple PI experienced patients*, 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 22-25 septembre 2001, Chicago, abrégé I-1925.
319. BENSON, CONSTANCE, et autres. « Safety and antiviral activity at 48 weeks of lopinavir/ritonavir plus nevirapine and 2 nucleoside reverse-transcriptase inhibitors in Human Immunodeficiency Virus type-1 infected protease-inhibitor experienced patients », *Journal of Infectious Diseases*, vol. 185, n° 5, mars 2002, p. 599-607.
320. MONTANER, JULIO, et autres. « Prognostic staging of extensively pretreated patients with advanced HIV-1 disease », *HIV Clinical Trials*, vol. 6, n° 6, novembre-décembre 2005, p. 281-290.
321. ARASTEH, KEIKAWUS, et autres. *TORO: 96 week virological and immunological response and safety evaluation of enfuvirtide with an optimized background regimen*, XV International AIDS Conference, 11-16 juillet 2004, Bangkok, abrégé MoOrB1058.
322. KATLAMA, CHRISTINE, et autres. « Benefit of treatment interruption in HIV-infected patients with multiple therapeutic failures: a randomized controlled trial (ANRS 097) », *AIDS*, vol. 18, n° 2, janvier 2004, p. 217-226.
323. FOX, ZOE, et autres. « A randomized trial to evaluate continuation versus discontinuation of lamivudine in individuals failing a lamivudine-containing regimen: the COLATE trial », *Antiviral Therapy*, vol. 11, n° 6, 2006, p. 761-770.

Compte tenu de l'évolution rapide des connaissances et surtout de la complexité, de la toxicité et des effets indésirables de la médication, les choix des régimes thérapeutiques peuvent être faits de concert avec un clinicien expérimenté dans le suivi des personnes infectées par le VIH. À cet effet, on peut faire appel au réseau des unités hospitalières de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida (UHRESS) des centres hospitaliers universitaires québécois en téléphonant au Service spécialisé de consultation téléphonique sur le VIH-sida à l'intention des professionnels de la santé du Québec : 1 800 363-4814. Cette ligne spécialisée vous donnera également accès au **Programme national de mentorat sur le VIH-sida** qui offre dans les différentes régions du Québec toute une gamme d'outils de formation : pairage avec un médecin, stages cliniques, ateliers de perfectionnement et conférences.

Ce document présente les recommandations pour l'utilisation des médicaments antirétroviraux dans le traitement des adultes infectés par le VIH. Cette version intégrale inclut les rapports et les analyses des données ayant servi à formuler ces recommandations. Une version résumée de ce document est aussi mise en ligne sur le site du ministère de la Santé et des Services sociaux.

www.msss.gouv.qc.ca